HELENICE DE SOUZA **SPINOSA**
SILVANA LIMA **GÓRNIAK**
MARIA MARTHA **BERNARDI**

FARMACOLOGIA

APLICADA À MEDICINA VETERINÁRIA

SEXTA EDIÇÃO

gen | GUANABARA KOOGAN

FARMACOLOGIA

APLICADA À MEDICINA VETERINÁRIA

abdr
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DIREITOS REPROGRÁFICOS
Respeite o direito autoral

O GEN | Grupo Editorial Nacional – maior plataforma editorial brasileira no segmento científico, técnico e profissional – publica conteúdos nas áreas de ciências da saúde, exatas, humanas, jurídicas e sociais aplicadas, além de prover serviços direcionados à educação continuada e à preparação para concursos.

As editoras que integram o GEN, das mais respeitadas no mercado editorial, construíram catálogos inigualáveis, com obras decisivas para a formação acadêmica e o aperfeiçoamento de várias gerações de profissionais e estudantes, tendo se tornado sinônimo de qualidade e seriedade.

A missão do GEN e dos núcleos de conteúdo que o compõem é prover a melhor informação científica e distribuí-la de maneira flexível e conveniente, a preços justos, gerando benefícios e servindo a autores, docentes, livreiros, funcionários, colaboradores e acionistas.

Nosso comportamento ético incondicional e nossa responsabilidade social e ambiental são reforçados pela natureza educacional de nossa atividade e dão sustentabilidade ao crescimento contínuo e à rentabilidade do grupo.

FARMACOLOGIA

APLICADA À MEDICINA VETERINÁRIA

Helenice de Souza Spinosa

Professora Titular do Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

Silvana Lima Górniak

Professora Titular do Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

Maria Martha Bernardi

Pesquisadora do Departamento de Patologia (aposentada), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP. Professora Titular de Farmacologia e Toxicologia, Instituto de Ciências da Saúde. Docente do Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental, Universidade Paulista – São Paulo – SP.

Sexta edição

gen | GUANABARA KOOGAN

- As autoras deste livro e a EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA. empenharam seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação, *e todos os dados foram atualizados pelas autoras até a data da entrega dos originais à editora*. Entretanto, tendo em conta a evolução das ciências da saúde, as mudanças regulamentares governamentais e o constante fluxo de novas informações sobre terapêutica medicamentosa e reações adversas a fármacos, recomendamos enfaticamente que os leitores consultem sempre outras fontes fidedignas, de modo a se certificarem de que as informações contidas neste livro estão corretas e de que não houve alterações nas dosagens recomendadas ou na legislação regulamentadora.

- As autoras e a editora se empenharam para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos posteriores caso, inadvertida e involuntariamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

- Direitos exclusivos para a língua portuguesa
Copyright © 2017 by
EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.
Uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional
Travessa do Ouvidor, 11
Rio de Janeiro – RJ – CEP 20040-040
Tels.: (21) 3543-0770/(11) 5080-0770 | Fax: (21) 3543-0896
www.grupogen.com.br | editorial.saude@grupogen.com.br

- Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, em quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição pela Internet ou outros), sem permissão, por escrito, da EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.

- Capa: Bruno Sales
Produção digital: Geethik

- Ficha catalográfica

S742f
6. ed.

Spinosa, Helenice de Souza
Farmacologia aplicada à medicina veterinária / Helenice de Souza Spinosa, Silvana Lima Górniak, Maria Martha Bernardi. - 6. ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
il.

ISBN 978-85-277-3133-1

1. Farmacologia veterinária. I. Górniak, Silvana Lima. II. Bernardi, Maria Martha. III. Título.

17-39016

CDD: 636.08951
CDU: 636.09:615.1

Colaboradores

Adriana Morales

Mestre e Pós-Doutorado pela Universidade Estadual Paulista – Jaboticabal – SP. Doutora pela Universidade de São Paulo. Atua na Clínica Oftalmopet Oftalmologia Veterinária – Valinhos – SP.

Alexandra Acco

Docente do Departamento de Farmacologia, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná – Curitiba – PR.

Aline Adriana Bolzan

Docente do Departamento de Cirurgia, Responsável pelo Serviço de Oftalmologia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

Altamir Benedito de Sousa

Mestre, Doutor e Pós-Doutorado pela Universidade de São Paulo – São Paulo – SP. Farmacêutico do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

Ana Cristina Tasaka

Médica-Veterinária, Mestre e Doutora pela Universidade de São Paulo – São Paulo –SP. Docente do Curso de Medicina Veterinária, Universidade Paulista – São Paulo – SP. Membro da Comissão de Medicina Veterinária Legal do CRMV-SP. Docente do Curso de Medicina Veterinária, Universidade Bandeirantes de São Paulo – São Paulo – SP.

André Nicolai E. Silva

Médico-Veterinário (atuação na área de Animais Silvestres), Fundação Parque Zoológico de São Paulo – São Paulo – SP.

Angélica de Mendonça Vaz Safatle

Médica-Veterinária, Mestre e Doutora pela Universidade de São Paulo – São Paulo – SP. Médica-Veterinária – HOVET, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP. Atua na Clínica Veterinária VetMasters – São Paulo – SP.

Antonio José Piantino Ferreira

Docente do Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

Brana Sanctos Alô Bonder

Mestranda em Clínica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

Caio Filipe Motta Lima

Médico-Veterinário e Mestre pela Universidade de São Paulo (atuação na área de Animais Silvestres), Fundação Parque Zoológico de São Paulo – São Paulo – SP.

Caio Nogueira Duarte

Médico-Veterinário e Mestre pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

Carlos Eduardo Larsson

Docente do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

Carlos Eduardo Larsson Júnior

Médico-Veterinário e Mestre pela Universidade de São Paulo – São Paulo – SP. Médico-Veterinário – HOVET, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP. Responsável pelo Serviço de Dermatologia das Clínicas Veterinárias Sirdog e Vetmasters – São Paulo – SP.

Célia Aparecida Paulino

Médica-Veterinária pela Universidade Estadual Paulista – Jaboticabal – SP. Mestre e Doutora pela Universidade de São Paulo – São Paulo – SP. Docente de Farmacologia e Toxicologia, Pós-Graduação *Stricto Sensu* e Pesquisa, Universidade Anhanguera de São Paulo (UNIAN) – São Paulo – SP.

Clair Motos de Oliveira

Docente do Departamento de Reprodução Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

Cristina de Oliveira Massoco Salles Gomes

Docente do Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

Dario Abbud Righi

Médico-Veterinário, Mestre e Doutor pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo – São Paulo – SP. Pós-doutorando no Laboratório de Apoptose do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais – Minas Gerais – MG.

Denise Tabacchi Fantoni

Docente do Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

Domenica Palomaris Mariano de Souza

Mestre e Doutora pela Universidade de São Paulo – São Paulo – SP. Docente do Curso de Licenciatura em Biologia, Universidade Federal do Tocantins – Araguaína – TO.

Ed Hoffmann Madureira

Docente do Departamento de Reprodução Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

Elizabeth Oliveira da Costa Freitas Guimarães

Docente do Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal (aposentada), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

Enrico Lippi Ortolani

Docente do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

Fabiana Galtarossa Xavier

Médica-Veterinária, Mestre e Doutora pela Universidade de São Paulo – São Paulo – SP. Atua no Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) – Pedro Leopoldo – MG.

Fabio Alves Teixeira

Doutorando em Clínica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo

– SP.

Felipe de Freitas Guimarães

Mestre e Doutor pela Universidade Estadual Paulista – Botucatu – SP. Departamento de Higiene Veterinária e Saúde Pública, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista – Botucatu – SP.

Fernando José Benesi

Docente do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

Flavio Roberto Nunes Spinosa

Médico-Veterinário, Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (Auditor Fiscal Federal Agropecuário – aposentado) – São Paulo – SP.

Guilherme de Paula Nogueira

Docente do Departamento de Apoio, Produção e Saúde Animal, Universidade Estadual Paulista – Araçatuba – SP.

Isis Machado Hueza

Médica-Veterinária, Mestre e Doutora pela Universidade de São Paulo – São Paulo – SP. Docente do Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema – SP.

Izidoro Francisco Sartor

Docente Voluntário, Departamento de Clínica Veterinária, Universidade Estadual Paulista – Botucatu – SP. Docente das Faculdades Integradas de Ourinhos – Ourinhos – SP.

João Palermo-Neto

Docente Sênior, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

João Pedro de Andrade Neto

Médico-Veterinário pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo – São Paulo – SP. Área de atuação em Neurologia Veterinária – São Paulo – SP.

Jorge Camilo Flório

Técnico de Nível Superior do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo – São Paulo – SP. Docente da Faculdade de Medicina de Jundiaí – Jundiaí – SP.

Kátia Mitsube Tárraga

Médica-Veterinária, Mestre e Doutora pela Universidade de São Paulo – São Paulo – SP. Docente da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo – SP. Coordenadora do Serviço de Cardiologia do Hospital Veterinário Rebouças – São Paulo – SP.

Liliana D. C. Revolledo Pizarro

Mestrado, Doutorado e Pós-Doutorado na Universidade de São Paulo – São Paulo – SP. Médica-Veterinária Autônoma - Consultora – São Paulo – SP.

Luciana Allegretti Frazão

Médica-Veterinária pela Universidade Paulista – São Paulo – SP. Mestre e Doutora pela Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

Márcia dos Santos Rizzo

Docente do Departamento de Morfologia, Universidade Federal do Piauí – Teresina – PI.

Márcia Marques Jericó

Médica-Veterinária, Mestre e Doutora pela Universidade de São Paulo – São Paulo – SP. Docente da Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo – SP. Sócia fundadora e presidente em exercício da Associação Brasileira de Endocrinologia Veterinária.

Márcia Mery Kogika

Docente do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

Marcio Antonio Brunetto

Docente do Departamento de Departamento de Nutrição e Produção Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

Maria Angela Ornelas de Almeida

Docente do Departamento de Patologia Clínica (aposentada), Escola de Medicina Veterinária, Universidade Federal da Bahia – Salvador – BA.

Maria Aparecida B. F. Vital

Docente do Departamento de Farmacologia, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná – Curitiba – PR.

Maria Consuêlo Caribé Ayres

Docente do Departamento de Patologia Clínica, Escola de Medicina Veterinária, Universidade Federal da Bahia – Salvador – BA.

Maria Lucia Zaidan Dagli

Docente do Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

Maria Santina Moral

Atua na Clínica Veterinária Dra. Santina e Dr. Rogério e Veterinários Associados, Jockey Club de São Paulo – São Paulo – SP.

Mariana Borges Botura

Docente do Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana – Feira de Santana – BA.

Nilson Roberti Benites

Docente do Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

Pietro Sampaio Baruselli

Docente do Departamento de Reprodução Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

Ricardo Titze de Almeida

Docente da Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília – Brasília – DF.

Ronaldo Jun Yamato

Médico-Veterinário, Mestre e Doutor pela Universidade de São Paulo – São Paulo – SP. Docente e Coordenador do Curso de Pós-graduação em Cardiologia Veterinária da ANCLIVEPA – SP.

Rosa Maria Cabral

Docente do Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Lavras – Lavras – MG.

Rubens Paes de Arruda

Docente do Departamento de Reprodução Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – Pirassununga – SP.

Sabrina Mota Lambert

Atua no Laboratório de Biologia Celular e Molecular – Área de Biologia Molecular, Universidade Federal da Bahia – Salvador – BA.

Sílvia Regina Ricci Lucas

Docente do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

Silvia Renata Gaido Cortopassi

Docente do Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

Vamilton Álvares Santarém

Docente do Curso de Medicina Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias, Universidade do Oeste Paulista – Presidente Prudente – SP.

Viviani De Marco

Médica-Veterinária, Mestre e Doutora pela Universidade de São Paulo – São Paulo – SP. Docente da Universidade Santo Amaro – São Paulo – SP.

Apresentação à 6ª edição

Em 2016 fez 20 anos da primeira edição de *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. É com imensa alegria que comemoramos com nossos colaboradores e leitores essa data.

O objetivo principal desta obra continua sendo contribuir para a formação do estudante e trazer conhecimento atualizado de Farmacologia Veterinária aos profissionais ligados à Medicina Veterinária. Nesta edição, introduzimos novos tópicos, como Nutracêuticos e Interação Medicamentosa, os quais, por necessidade constatada na prática veterinária, tornaram-se conteúdos obrigatórios. Os temas abordados são escritos por profissionais dedicados que dominam o assunto, atentos aos avanços em suas áreas de atuação, e compartilham com os leitores suas experiências profissionais.

Agradecemos profundamente aos colaboradores que nos auxiliaram mais uma vez nessa jornada e aos novos que aceitaram assumir esse compromisso.

São Paulo, outubro de 2016.

Helenice de Souza Spinosa
Silvana Lima Górniak
Maria Martha Bernardi

Apresentação à 5ª edição

Este ano é particularmente importante para nós, uma vez que comemoramos 15 anos da primeira edição. Renovamos nosso compromisso de oferecer, de maneira didática e abrangente, conhecimentos atualizados de *Farmacologia Veterinária* aos estudantes e profissionais ligados à medicina veterinária.

A cada edição, remodelamos e atualizamos o conteúdo da obra, em função do avanço do conhecimento, bem como procuramos acrescentar temas inéditos para atender às necessidades dos nossos leitores.

Nesta 5ª edição, destacamos: a inclusão do Capítulo 58 | Farmacologia Oftalmológica; a reformulação da Seção 11 | Agentes Antimicrobianos, visando à agregação de outros grupos farmacológicos, e as amplas atualizações em alguns capítulos, como Probióticos, Pré-bióticos, Simbióticos e Abióticos, Farmacodermia, *Doping* e Avanços Biotecnológicos na Obtenção de Medicamentos.

Mais uma vez, agradecemos sinceramente aos colaboradores que nos acompanham, pela dedicação empenhada nesta jornada, e aos novos, que contribuíram com ideias inovadoras.

São Paulo, 2011.

Helenice de Souza Spinosa
Silvana Lima Górniak
Maria Martha Bernardi

Apresentação à 4ª edição

Decorridos 10 anos da primeira edição, esta quarta edição, como as anteriores, visa oferecer aos estudantes e profissionais ligados à medicina veterinária conhecimentos atualizados de *Farmacologia Veterinária*, de maneira didática e abrangente.

Certamente, este livro não encerra nosso trabalho, pois a busca incessante de novos medicamentos cada vez mais eficientes e com maior índice terapêutico continua, acrescida do acúmulo e avanço nos conhecimentos sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica nas diferentes espécies animais, que levam ao desenvolvimento de novas formas e formulações de uso veterinário.

Todos os capítulos foram atualizados; alguns sofreram poucas alterações, enquanto, em outros, amplas modificações foram feitas. Além disso, foram acrescidos novos capítulos; como, por exemplo, a “Farmacodermia” e “Avanços biotecnológicos na obtenção de medicamentos”.

Uma vez mais agradecemos sinceramente aos nossos colaboradores a disposição e presteza para realizar a revisão e atualização de seus capítulos e também aos novos colaboradores, que se dispuseram a trazer ideias originais e novas contribuições.

São Paulo, 2006.

Helenice de Souza Spinosa
Silvana Lima Górniak
Maria Martha Bernardi

Apresentação à 3ª edição

A Farmacologia Veterinária é uma área do conhecimento que está em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a experiência clínica se ampliam, há necessidade de modificações na Farmacoterapia. Esta edição mostra, mais uma vez, a necessidade da constante atualização a que as diferentes áreas do conhecimento são submetidas nos dias de hoje. Neste sentido, novos capítulos foram introduzidos na tentativa de oferecer aos alunos e profissionais informações cada vez mais amplas e recentes no que se refere à Farmacologia Veterinária. É neste contexto, por exemplo, que foi introduzida a seção dos Promotores do Crescimento, que discute o emprego desses agentes para incrementar a produção animal e suas implicações na saúde humana, destacando o papel do médico veterinário na prescrição desses agentes. Temas como Eutanásia e Homeopatia foram acrescentados também nesta edição, visando a fornecer subsídios para uma discussão mais ampla que se faz necessária.

Reiteramos nossos agradecimentos aos colaboradores, que sempre se esmeram em rever e atualizar seus textos, buscando os mais recentes conhecimentos de sua área de atuação e, ainda, nossa gratidão aos comentários recebidos dos vários profissionais e alunos, interessados em contribuir para o aperfeiçoamento desta obra.

São Paulo, 2002.

Helenice de Souza Spinosa
Silvana Lima Górniak
Maria Martha Bernardi

Apresentação à 2ª edição

Esta edição reflete a necessidade da constante atualização a que as diferentes áreas do conhecimento são submetidas para acompanhar o crescente progresso observado nos dias de hoje. Alguns capítulos sofreram poucas alterações; em outros, as modificações foram mais amplas, ao lado de temas novos introduzidos na tentativa de oferecer aos alunos e profissionais informações cada vez mais abrangentes dentro da Farmacologia voltada à medicina veterinária.

Reiteramos os agradecimentos aos nossos colaboradores, sempre muito atenciosos e solícitos, assim como às várias pessoas — muitas para serem aqui enumeradas — que nos enviaram suas sugestões e auxílios, interessadas em contribuir para o aperfeiçoamento desta obra.

São Paulo, 1999.

Helenice de Souza Spinosa
Silvana Lima Górniak
Maria Martha Bernardi

Apresentação à 1ª edição

Este livro é dirigido principalmente ao estudante de medicina veterinária, fornecendo-lhe informações a respeito das características e propriedades farmacológicas dos medicamentos usados no tratamento, controle e prevenção das doenças dos animais. Pretende-se, também, que continue a servir de fonte de informações para o profissional já formado, auxiliando-o na sua lida diária.

A Farmacologia Veterinária tem experimentado grande avanço na busca incessante de medicamentos cada vez mais eficientes e mais seguros, havendo, assim, a necessidade imperiosa de atualização constante do profissional nesta vasta área do conhecimento. Neste sentido, esta obra contém, inclusive, medicamentos que ainda não foram lançados no mercado nacional, mas que, em função de seu emprego terapêutico no exterior, merecem ser destacados.

Os medicamentos são apresentados pelo seu nome genérico e, na maioria das vezes, acompanhados de alguns nomes comerciais (especialidades farmacêuticas), fato que não significa a exclusão dos demais produtos similares disponíveis.

Concluindo, gostaríamos de expressar nossos sinceros agradecimentos aos colaboradores, cuja competência nas áreas de atuação permitiu a elaboração desta obra e que tão prontamente atenderam ao nosso chamamento.

São Paulo, 1996.

Helenice de Souza Spinosa
Silvana Lima Górniak
Maria Martha Bernardi

Sumário

SEÇÃO 1 Introdução

1 Introdução à Farmacologia Veterinária
Helenice de Souza Spinosa

Histórico
Conceitos e áreas da Farmacologia
Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária
Bibliografia

2 Prescrição e Legislação Brasileira dos Medicamentos
Helenice de Souza Spinosa

Prescrição
Composição da prescrição
Sistema métrico na prescrição
Fórmulas farmacêuticas ou formulações
Forma farmacêutica ou preparação medicamentosa
Legislação brasileira
Bibliografia

SEÇÃO 2 Farmacodinâmica e Farmacocinética

3 Mecanismo de Ação e Relação Dose-Resposta
Jorge Camilo Flório

Introdução
Receptores
Relação dose-resposta
Curvas dose-respostas quantais
Efeitos anormais aos medicamentos
Interação medicamentosa
Bibliografia

4 Farmacocinética
Jorge Camilo Flório | Altamir Benedito de Sousa | Silvana Lima Górniak

Introdução
Absorção de medicamentos
Biodisponibilidade de medicamentos
Distribuição de medicamentos
Biotransformação de medicamentos
Excreção de medicamentos
Fatores que modificam os efeitos dos medicamentos no organismo
Considerações gerais sobre a farmacocinética em peixes
Estudos farmacocinéticos

Bibliografia

SEÇÃO 3 Sistema Nervoso Autônomo e Junção Neuromuscular

5 Introdução ao Sistema Nervoso Autônomo
Maria Aparecida B. F. Vital | Alexandra Acco

Introdução
Organização do sistema nervoso autônomo
Resposta dos órgãos efetores aos impulsos autonômicos
Transmissão dos impulsos no sistema nervoso autônomo
Resposta dos órgãos-alvo à estimulação simpática e parassimpática
Cotransmissão
Interação de sistema autônomo e sistema imunológico
Bibliografia

6 Agonistas e Antagonistas Colinérgicos
Maria Aparecida B. F. Vital | Alexandra Acco

Introdução
Drogas colinérgicas de ação direta
Drogas colinérgicas de ação indireta | Agentes anticolinesterásicos
Drogas antagonistas colinérgicas ou antimuscarínicas
Bibliografia

7 Agonistas e Antagonistas Adrenérgicos
Maria Aparecida B. F. Vital | Alexandra Acco

Introdução
Agonistas adrenérgicos ou simpatomiméticos
Antagonistas adrenérgicos ou simpatolíticos
Bibliografia

8 Transmissão Neuromuscular e Relaxantes Musculares de Ação Periférica
Silvana Lima Górniak

Introdução
Noções sobre a transmissão neuromuscular
Agentes bloqueadores neuromusculares
Dantroleno
Bibliografia

SEÇÃO 4 Sistema Nervoso Central

9 Neurotransmissão e Classificação das Substâncias que Atuam no Sistema Nervoso Central
Maria Martha Bernardi | Helenice de Souza Spinosa

Introdução
Neurônios
Células gliais
Neurotransmissão e neurotransmissores
Classificação das substâncias que atuam no sistema nervoso central
Características dos efeitos de medicamento no sistema nervoso central
Bibliografia

10 Anestésicos Inalatórios
Denise Tabacchi Fantoni | Silvia Renata Gaido Cortopassi | Maria Martha Bernardi

História da anestesia cirúrgica
Estágios clínicos da anestesia geral
Anestésicos gerais por inalação
Usos clínicos e especialidades farmacêuticas
Bibliografia

11 **Anestésicos Intravenosos e Outros Parenterais**
Denise Tabacchi Fantoni | *Silvia Renata Gaido Cortopassi* | *Maria Martha Bernardi*
Introdução
Classificação
Farmacocinética
Mecanismo de ação
Usos terapêuticos e efeitos colaterais e/ou tóxicos
Posologia
Bibliografia

12 **Anestésicos Locais**
Silvia Renata Gaido Cortopassi | *Denise Tabacchi Fantoni* | *Maria Martha Bernardi*
Introdução
Estrutura química
Propriedades físico-químicas
Relação estrutura-atividade
Farmacocinética
Mecanismo de ação
Usos
Associação com outras substâncias
Efeitos colaterais e/ou tóxicos
Principais anestésicos locais usados em Medicina Veterinária
Bibliografia

13 **Anticonvulsivantes**
João Pedro de Andrade Neto
Introdução
Convulsão e epilepsia
Classificação das crises convulsivas
Quando utilizar a terapia anticonvulsivante
Anticonvulsivantes usados em Medicina Veterinária
Outros anticonvulsivantes
Fracasso na terapia anticonvulsivante
Bibliografia

14 **Tranquilizantes, Agonistas de α_2-adrenorreceptores e Relaxantes Musculares de Ação Central**
Helenice de Souza Spinosa | *Silvana Lima Górniak*
Introdução
Tranquilizantes
Agonistas de α_2-adrenorreceptores
Relaxantes musculares de ação central
Bibliografia

15 **Hipnoanalgésicos**
Silvana Lima Górniak
Introdução

Classificação dos opioides
Receptores opioides
Peptídios opioides endógenos
Mecanismo de ação
Principais medicamentos opioides usados em Medicina Veterinária
Neuroleptoanalgesia
Bibliografia

16 **Medicamentos Empregados nos Transtornos do Comportamento Animal: Ansiolíticos e Antidepressivos**
Cristina de Oliveira Massoco Salles Gomes | *Maria Martha Bernardi* | *Helenice de Souza Spinosa*
Introdução
Transtornos comportamentais mais comuns em animais
Medicamentos empregados nos transtornos de comportamento
Considerações finais
Bibliografia

17 **Contenção Química e Anestesia de Animais Selvagens**
Caio Filipe Motta Lima | *André Nicolai E. Silva*
Introdução
Grupos farmacológicos
Anestesia equilibrada
Antagonistas
Anticolinérgicos
Seleção do protocolo
Dor e analgesia em animais selvagens
Bibliografia

SEÇÃO 5 Autacoides e Agentes de Ação Tecidual

18 **Histamina, Serotonina e seus Antagonistas**
Dario Abbud Righi | *Fabiana Galtarossa Xavier* | *Maria Martha Bernardi*
Histamina
Serotonina
Bibliografia

19 **Prostaglandinas**
João Palermo-Neto | *Rubens Paes de Arruda* | *Ed Hoffmann Madureira*
Introdução
Estrutura química e nomenclatura
Biossíntese
Mecanismo de ação
Efeitos fisiológicos e farmacológicos
Indicações clínicas das prostaglandinas
Toxicidade
Perspectivas futuras
Bibliografia

20 **Anti-inflamatórios Não Esteroidais**
Ana Cristina Tasaka
Introdução
Dinâmica do processo inflamatório

Dor e febre
Características gerais dos AINEs
Principais AINEs utilizados em Medicina Veterinária
Bibliografia

21 **Anti-inflamatórios Esteroidais**
Márcia Marques Jericó | *Viviani De Marco*

Introdução
Histórico
Relação estrutura-atividade e classificação
Fisiologia dos esteroides adrenais
Propriedades fisiológicas e farmacológicas
Preparações farmacológicas
Indicações terapêuticas e posologia
Efeitos colaterais
Bibliografia

SEÇÃO 6 Sistema Cardiovascular

22 **Agentes Hematopoéticos, Hemostáticos e Anticoagulantes**
Célia Aparecida Paulino | *Domenica Palomaris Mariano de Souza*

Introdução
Mecanismo geral da eritropoese
Elementos essenciais para a hematopoese, com ênfase na eritropoese
Tratamento dos distúrbios da eritropoese
Mecanismo geral da hemostasia e da coagulação sanguínea
Tratamento dos distúrbios da hemostasia
Tratamento dos distúrbios da coagulação sanguínea
Bibliografia

23 **Medicamentos que atuam no Sistema Cardiovascular: Inotrópicos Positivos e Vasodilatadores**
Kátia Mitsube Tárraga

Conceitos hemodinâmicos e insuficiência cardíaca
Digitálicos
Aminas simpatomiméticas | Dobutamina e dopamina
Inodilatadores
Vasodilatadores
Bibliografia

24 **Medicamentos Antiarrítmicos**
Kátia Mitsube Tárraga

Introdução
Noções sobre a eletrofisiopatologia cardíaca
Classificação das arritmias
Classificação dos medicamentos antiarrítmicos
Outros agentes de importância terapêutica
Emprego terapêutico, efeitos colaterais e/ou tóxicos
Posologia e especialidades farmacêuticas
Bibliografia

SEÇÃO 7 Sistema Renal

25 Diuréticos
Márcia Mery Kogika | Ronaldo Jun Yamato

Noções de fisiologia renal
Histórico
Classificação
Farmacocinética (Vias de administração, absorção, distribuição, biotransformação e eliminação)
Sítios de ação dos diuréticos
Indicações gerais segundo condições mórbidas
Complicações da terapia diurética
Perspectivas de uso de novos diuréticos
Posologia
Bibliografia

SEÇÃO 8 Sistema Respiratório

26 Medicamentos com Ação no Sistema Respiratório
Silvana Lima Górniak

Introdução
Expectorantes
Antitussígenos
Broncodilatadores
Anticolinérgicos
Descongestionantes
Outros medicamentos utilizados no tratamento de afecções do sistema respiratório
Estimulantes respiratórios
Bibliografia

SEÇÃO 9 Sistema Endócrino

27 Medicamentos Empregados na Reprodução Animal
Nilson Roberti Benites | Pietro Sampaio Baruselli

Introdução
Fases do ciclo estral
Regulação hormonal do ciclo estral
GnRH
LH e FSH
Progesterona
Prostaglandina
Sincronização do ciclo estral
Transferência de embriões
Utilização de gonadotrofina (GnRH, LH ou hCG) em programas de superovulação
Bibliografia

28 Farmacologia do Eixo Hipotálamo-Hipófise
Guilherme de Paula Nogueira

Introdução
Eixo hipotálamo-hipófise
Hormônios hipotalâmicos
Hormônios da adeno-hipófise
Gonadotrofinas não hipofisárias
Hormônios da neuro-hipófise
Bibliografia

29 Agentes que Interferem no Metabolismo de Cálcio e Fósforo
Célia Aparecida Paulino | Rosa Maria Cabral
Introdução
Principais fontes de cálcio e fósforo para os animais
Metabolismo e homeostase do cálcio e do fósforo
Agentes reguladores da concentração sanguínea de cálcio e de fosfato
Distúrbios da homeostasia do cálcio e do fósforo
Bibliografia

30 Insulina e Hipoglicemiantes Orais
Márcia Marques Jericó | Viviani De Marco
Insulina
Hipoglicemiantes orais
Bibliografia

31 Medicamentos que Atuam na Motilidade Uterina
Clair Motos de Oliveira
Introdução
Ocitócicos
Tocolíticos
Bibliografia

SEÇÃO 10 Sistema Gastrintestinal

32 Medicamentos que Interferem nas Funções Gatrintestinais
Helenice de Souza Spinosa
Introdução
Estimulantes do apetite
Demulcentes, protetores de mucosa, emolientes, adsorventes e adstringentes
Carminativos, antifiséticos, antiflatulentos e antiespumantes
Antizimóticos ou antifermentativos
Pró-cinéticos
Antiácidos
Bloqueadores da secreção de ácido clorídrico ou de seus efeitos
Eméticos
Antieméticos
Antidiarreicos ou constipantes
Catárticos
Digestivos ou eupépticos
Hepatoprotetores
Bibliografia

SEÇÃO 11 Agentes Antimicrobianos

33 Considerações Gerais sobre os Antimicrobianos
Helenice de Souza Spinosa | Kátia Mitsube Tárraga
Conceitos
Uso de antimicrobianos em Medicina Veterinária
Atividades bacteriostática e bactericida dos antimicrobianos
Atividades concentração-dependente e tempo-dependente dos antimicrobianos
Classificação
Fatores determinantes na prescrição de antimicrobianos

Causas do insucesso da terapia antimicrobiana
Associação de antimicrobianos
Antimicrobianos e período de carência
Bibliografia

34 **Antissépticos e Desinfetantes**
Márcia dos Santos Rizzo | Célia Aparecida Paulino | Silvana Lima Górniak
Introdução
Conceitos gerais
Características e usos terapêuticos dos antissépticos e desinfetantes
Principais agentes antissépticos e desinfetantes
Bibliografia

35 **Sulfas, Quinolonas e Outros Quimioterápicos Anti-infecciosos**
Silvana Lima Górniak
Sulfas
Trimetoprima e outros inibidores de redutase
Quinolonas
Derivados nitrofurânicos
Metronidazol
Bibliografia

36 **Antibióticos que Inferferem na Síntese da Parede Celular: Betalactâmicos**
Helenice de Souza Spinosa
Introdução
Antibióticos betalactâmicos
Bibliografia

37 **Antibióticos que Interferem na Síntese da Parede Celular (Bacitracina, Glicopeptídios e Fosfomicina) e na Permeabilidade da Membrana Celular (Polimixinas)**
Helenice de Souza Spinosa
Introdução
Antibióticos que interferem na síntese da parede celular
Antibióticos que interferem na permeabilidade da membrana celular
Bibliografia

38 **Antibióticos que Interferem na Síntese de Ácidos Nucleicos (Rifamicinas e Novobiocina) e Antibióticos Bactericidas que Interferem na Síntese Proteica (Aminoglicosídios)**
Helenice de Souza Spinosa
Introdução
Antibióticos que interferem na síntese de ácidos nucleicos
Antibióticos bactericidas que interferem na síntese proteica
Bibliografia

39 **Antibióticos Bacteriostáticos que Interferem na Síntese Proteica: Macrolídios, Lincosamidas, Pleuromutilinas, Estreptograminas, Tetraciclinas e Anfenicóis**
Helenice de Souza Spinosa
Macrolídios
Lincosamidas
Pleuromutilinas
Estreptograminas
Tetraciclinas

Anfenicóis
Bibliografia

40 **Agentes Antifúngicos e Antivirais**
Elizabeth Oliveira da Costa Freitas Guimarães | Silvana Lima Górniak
Antifúngicos
Antivirais
Bibliografia

41 **Uso de Antimicrobianos na Mastite**
Elizabeth Oliveira da Costa Freitas Guimarães | Felipe de Freitas Guimarães
Introdução
Mastite e saúde pública
Mastite e antimicrobianos
Considerações gerais sobre o tratamento de mastite
Considerações sobre os principais antimicrobianos utilizados no tratamento da mastite
Posologia e especialidades farmacêuticas
Tratamento de suporte na mastite
Outros tratamentos
Resíduos de antimicrobianos no leite
Bibliografia

SEÇÃO 12 Agentes Antiparasitários

42 **Considerações Gerais sobre os Anti-helmínticos**
Maria Angela Ornelas de Almeida | Maria Consuêlo Caribé Ayres | Vamilton Álvares Santarém | Mariana Borges Botura | Sabrina Mota Lambert
Introdução
Considerações sobre os helmintos
Considerações sobre os anti-helmínticos
Fatores relacionados com a eficácia de medicamentos anti-helmínticos
Modo de ação dos anti-helmínticos
Associação de medicamentos anti-helmínticos
Resíduos de anti-helmínticos em produtos cárneos e lácteos e impacto ambiental
Controle alternativo | Bioprospecção
Bibliografia

43 **Agentes Anticestódios e Antitrematódeos**
Maria Angela Ornelas de Almeida | Maria Consuêlo Caribé Ayres | Vamilton Álvares Santarém
Introdução
Substitutos fenólicos
Salicilanilidas
Pirazinoisoquinolonas
Benzimidazóis
Miscelânea de medicamentos anticestódios e antitrematódeos
Associações de medicamentos anti-helmínticos
Bibliografia

44 **Agentes Antinematódeos**
Maria Angela Ornelas de Almeida | Maria Consuêlo Caribé Ayres | Vamilton Álvares Santarém | Sabrina Mota Lambert
Introdução
Organofosforados

Grupo dos substitutos fenólicos e salicilanilidas
Imidazotiazóis
Tetra-hidropirimidinas
Benzimidazóis
Avermectinas e milbemicinas
Ciclodepsipeptídios
Derivados de aminoacetonitrila
Miscelânea de medicamentos antinematódeos
Bibliografia

45 **Agentes Antiprotozoários**
Antonio José Piantino Ferreira | Liliana D. C. Revolledo Pizarro
Introdução
Anticoccidianos
Coccidiose e anticoccidianos em outras espécies de animais domésticos
Vacinas para o controle da coccidiose aviária
Outras protozooses
Bibliografia

46 **Agentes Empregados no Controle de Ectoparasitos**
Izidoro Francisco Sartor | Vamilton Álvares Santarém
Introdução
Organofosforados
Carbamatos
Piretroides
Formamidinas
Lactonas macrocíclicas
Derivados de cloronicotil nitroguanidinas
Miscelânea de medicamentos ectoparasiticidas
Novas moléculas
Neonicotinoide
Bibliografia

SEÇÃO 13 Agentes que Aumentam a Produção Animal

47 **Considerações Gerais sobre o Uso de Agentes que Aumentam a Produção Animal**
João Palermo-Neto
Introdução
O Brasil no cenário mundial da produção de carnes
As crises europeias e seus reflexos na produção animal
Conceito e classificação dos agentes que aumentam a produção animal
Resíduos de agentes que aumentam a produção animal em produtos de origem animal
Valores de referência toxicológica
Alguns aspectos sobre a legislação brasileira relacionados com a fiscalização, o registro, o uso e o monitoramento de resíduos de agentes que aumentam a produção animal
Considerações finais
Bibliografia

48 **Anabolizantes**
João Palermo-Neto
Introdução
Origem e classificação

Absorção, biotransformação e eliminação
Mecanismo de ação
Fatores que modificam os efeitos dos anabolizantes
Toxicidade
Anabolizantes e boas práticas de Medicina Veterinária
Política e conflitos no uso de anabolizantes
Perspectivas futuras
Bibliografia

49 **Agonistas de Receptores Beta-adrenérgicos e Produção Animal**
João Palermo-Neto

Introdução
Receptores adrenérgicos e relação estrutura-atividade
Farmacocinética
Mecanismo de ação e seletividade por subtipos de adrenorreceptores
Efeitos sistêmicos
Outros efeitos
Significado toxicológico dos níveis de resíduos de agentes de partição
Considerações finais
Bibliografia

50 **Somatotropina Bovina**
Dario Abbud Righi | *João Palermo-Neto*

Histórico
Estrutura química
Mecanismo de ação
Fisiologia da lactação
Uso na produção animal
Efeitos na saúde animal
Segurança para o consumidor: análise de risco
Avaliação do risco
Bibliografia

51 **Antimicrobianos Como Aditivos em Animais de Produção**
João Palermo-Neto | *Ricardo Titze de Almeida*

Introdução
Histórico
Ação biológica
Antimicrobianos utilizados como aditivos em produção animal
A questão dos resíduos de antimicrobianos em alimentos
Controle da qualidade da ração animal
A questão da resistência bacteriana
Considerações finais
Bibliografia

52 **Probióticos, Pré-bióticos e Simbióticos**
Antonio José Piantino Ferreira | *Liliana D.C Revolledo Pizarro* | *Luciana Allegretti Frazão*

Introdução
Probióticos
Pré-bióticos
Simbióticos
Considerações finais

Bibliografia

SEÇÃO 14 Agentes Antineoplásicos e Imunomoduladores

53 Agentes Antineoplásicos
Maria Lucia Zaidan Dagli | Sílvia Regina Ricci Lucas
Introdução
Alguns conceitos em cancerologia
Biologia do crescimento neoplásico
Princípios gerais associados ao uso da quimioterapia antineoplásica
Classificação, mecanismo de ação e posologia dos agentes antineoplásicos
Novas perspectivas para o tratamento contra o câncer
Resistência a múltiplos medicamentos
Princípios gerais associados ao uso de imunomoduladores como agentes antineoplásicos
Prevenção e quimioprevenção contra o câncer
Bibliografia

54 Agentes Imunoestimulantes e Imunossupressores
Isis Machado Hueza | Célia Aparecida Paulino
Introdução
Sistema imune
Papel da nutrição na imunidade
Agentes imunomoduladores de interesse terapêutico
Bibliografia

SEÇÃO 15 Tópicos Especiais

55 Farmacologia Dermatológica
Carlos Eduardo Larsson | Carlos Eduardo Larsson Júnior
Introdução
Terapia tópica
Considerações gerais sobre as preparações dermatológicas
Alguns dos relevantes princípios ativos de uso tópico agrupados segundo suas ações
Xampus
Formulações magistrais de uso tópico em Dermatologia Veterinária
Bibliografia

56 Farmacodermias
Carlos Eduardo Larsson
Etiopatogenia
Exame clínico
Diagnóstico
Terapia
Bibliografia

57 Farmacologia Ocular
Angélica de Mendonça Vaz Safatle | Adriana Morales | Aline Adriana Bolzan
Introdução
Vias de administração de medicamentos
Formas farmacêuticas
Grupos farmacológicos
Bibliografia

58 Vitaminas
Célia Aparecida Paulino
Introdução
Vitaminas lipossolúveis
Vitaminas hidrossolúveis
Bibliografia

59 Nutracêuticos
Marcio Antonio Brunetto | Fabio Alves Teixeira | Brana Sanctos Alô Bonder | Caio Nogueira Duarte
Introdução
Classes de nutracêuticos
Bibliografia

60 Macroelementos e Microelementos
Enrico Lippi Ortolani
Histórico
Classificação
Mecanismo de homeostase no metabolismo dos macroelementos e microelementos
Macroelementos
Microelementos
Bibliografia

61 Fluidoterapia
Fernando José Benesi | Márcia Mery Kogika
Princípios de fluidoterapia
Fluidoterapia em cães e gatos
Fluidoterapia em animais ruminantes
Bibliografia

62 Nutrição Parenteral
Marcio Antonio Brunetto | Fabio Alves Teixeira
Introdução
Terminologia
Indicações
Características das soluções empregadas na nutrição parenteral
Período de infusão
Como formular a solução
Preparo da solução
Bibliografia

63 Interações Medicamentosas
Cristina de Oliveira Massoco Salles Gomes
Introdução
Classificação
Bibliografia

64 Eutanásia
Helenice de Souza Spinosa | Flavio Roberto Nunes Spinosa
Introdução
Características do agente ideal para eutanásia
Agentes que podem ser usados para a eutanásia
Agentes que não devem ser usados para a eutanásia

Bibliografia

65 ***Doping***
Maria Santina Moral
Introdução
Controle antidopagem
Medicação e *doping*
Classificação das substâncias químicas envolvidas no *doping*
Sistema de coleta e técnicas de detecção de substâncias
Regulamentos adotados em provas equestres no Brasil
Bibliografia

66 **Exposição aos Medicamentos Durante o Período do Desenvolvimento**
Maria Martha Bernardi | Helenice de Souza Spinosa
Histórico
Conceitos e noções sobre o desenvolvimento animal
Efeitos da exposição a medicamentos no período do desenvolvimento
Bibliografia

67 **Avanços Biotecnológicos na Obtenção de Medicamentos**
Ricardo Titze de Almeida
Introdução
Nanociência aplicada à Farmacologia
Produção de medicamentos pela tecnologia do DNA recombinante
Células-tronco
Interferência de RNA (RNAi): fundamentos e potencial terapêutico
Bibliografia

68 **Homeopatia**
Nilson Roberti Benites
Introdução e conceito
Princípios gerais
Matéria médica homeopática
Repertório
Tomada do caso
Seleção do medicamento
Administração do medicamento
Considerações finais
Bibliografia

SEÇÃO 1

Introdução

1

Introdução à Farmacologia Veterinária

Helenice de Souza Spinosa

HISTÓRICO

A Farmacologia, como várias outras áreas do conhecimento, tem suas origens nos primórdios da humanidade. De fato, desde que o homem primitivo começou a usar substâncias obtidas na natureza, tanto dos reinos mineral, vegetal e animal, com finalidades medicinais ou visando obter efeitos nocivos (para a caça, como armas de guerra etc.), pode-se dizer que teve início a Farmacologia.

O papiro de Ébers, que é considerado um dos documentos escritos mais antigo até hoje estudado, datado de aproximadamente 1550 a.C., faz menção à utilização terapêutica de várias substâncias químicas, pela antiga civilização egípcia, como, por exemplo, metais pesados (chumbo, cobre), extratos de plantas (genciana, óleo de rícino, cila) e venenos de animais. Este é um documento que aponta as origens não só da Farmacologia, como também da Toxicologia.

Provavelmente, Mitridates VI, Eupator ou O Grande, rei do Ponto (antiga região asiática, situada a nordeste da Ásia Menor), que viveu entre 123 e 63 a.C., foi o primeiro farmacólogo experimental. Temendo ser envenenado, Mitridates VI propôs-se a estudar as substâncias nocivas, visando proteger-se contra todos os possíveis "venenos". Mediante a ingestão de doses progressivamente maiores destas substâncias, procurava criar no organismo imunidade contra seus efeitos nocivos; estes experimentos foram, inicialmente, realizados em seus escravos. Daí a origem do termo **mitridatismo**, referindo-se à imunidade contra "venenos" obtida mediante a exposição de pequenas doses deles, que são gradativamente aumentadas. As observações do rei do Ponto deram origem a uma receita com dezenas de ingredientes, na tentativa de obter um poderoso antídoto contra todos os venenos. Com o passar do tempo, estes ingredientes foram alterados, mas eram quase todos desprovidos de efeitos terapêuticos.

Algumas das personalidades que contribuíram também para o desenvolvimento da Farmacologia:

- **Dioscórides (séculos II-I a.C.):** considerado o "pai da Farmácia", foi um médico grego dos exércitos de Nero; escreveu obra na qual estão descritas cerca de 600 plantas medicinais
- **Galeno (131-201):** nascido em Pérgamo, capital da Mísia na Ásia Menor, é considerado o "pai da Fisiologia Experimental"; escreveu cerca de 400 tratados sobre Medicina, preconizando o uso de extratos de plantas e outros produtos naturais
- **Avicena (980-1037):** filósofo e médico árabe, introduziu o uso da cânfora e da noz-vômica
- **Paracelso (1493-1541):** alquimista e médico suíço, foi o primeiro a combater o galinismo; introduziu novos medicamentos e defendeu o uso de poucos ingredientes nas suas formulações
- **Samuel Hahnemann (1755-1843):** médico alemão criador da homeopatia, sistema terapêutico que

considera que “os semelhantes curam-se com semelhantes”

- **François Magendie (1783-1855):** francês que introduziu o conceito de investigação sistemática da ação da droga, trabalhando com a estricnina.

Foi em meados do século 19 que a Farmacologia experimentou grande avanço, seguramente, consequência da evolução de outras áreas afins de conhecimento, como Fisiologia, Bioquímica, Patologia, Psicologia etc.

CONCEITOS E ÁREAS DA FARMACOLOGIA

Farmacologia pode ser definida como a ciência que estuda a ação de substâncias químicas em um organismo vivo. Assim, faz parte do escopo da Farmacologia o conhecimento a respeito de origem, propriedades físico-químicas, absorção, distribuição, mecanismo de ação, biotransformação e eliminação, bem como os usos e efeitos destas substâncias químicas no organismo animal. Etimologicamente, este termo vem do grego *phármakon*, que pode ser entendido como fármaco, droga ou medicamento, e do sufixo *lógos*, do grego, que significa estudo, tratado.

Os termos **fármaco**, **droga** e **medicamento**, embora sejam usados por alguns como sinônimos, são apresentados nesta obra com significados distintos, conforme a seguir:

- **Droga**, do holandês *droog*, significa seco, substância dessecada, como, por exemplo, as plantas; isto porque, até então, as substâncias usadas com fins curativos eram, em sua grande maioria, obtidas da natureza, em particular, do reino vegetal. Atualmente, o termo refere-se a qualquer substância química que, em quantidade suficiente (que não atue como alimento), possa agir em um organismo vivo, produzindo alterações. Estas alterações podem ser tanto maléficas como benéficas. Ressalte-se que uma droga não cria funções, apenas modifica aquelas já existentes. Para o leigo o termo droga é empregado com conotação de substância ilícita de uso abusivo, como, por exemplo, cocaína, maconha etc.
- **Medicamento**, do latim *medicamentum*, de *medicare* = curar; portanto, medicamento é qualquer substância química empregada em um organismo vivo, visando obter efeitos benéficos. São substâncias químicas destinadas a curar, diminuir, prevenir e/ou diagnosticar as enfermidades. Ressalte-se que todo medicamento é uma droga, porém nem toda droga é um medicamento. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), órgão vinculado ao Ministério da Saúde, define medicamento como “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico”; é uma forma farmacêutica terminada que contém o fármaco, geralmente em associação a adjuvantes farmacotécnicos
- **Fármaco** é termo que tem sido usado tanto como sinônimo de droga quanto de medicamento. Na terminologia farmacêutica, fármaco designa uma substância química conhecida e de estrutura química definida dotada de propriedade farmacológica
- **Remédio**, do latim *remedium*, de *re* = inteiramente, mais *mederi* = curar; portanto, tudo aquilo que cura, alivia ou evita uma enfermidade. Este termo abrange não só os agentes químicos (os medicamentos), como também os agentes físicos (duchas, massagens etc.).

Nesta obra, o termo medicamento será usado em detrimento aos demais, porque nos próximos capítulos será dada ênfase aos agentes empregados pelo médico-veterinário, visando à obtenção de **efeitos benéficos** no organismo animal, estando, pois, em consonância com os conceitos antes apresentados.

Outros termos relacionados a Farmacologia que merecem ser citados são:

- **Produto de uso veterinário**: foi definido pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) como “toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada cuja administração seja aplicada de forma individual ou coletiva, direta ou misturada com os alimentos, destinada à prevenção, ao diagnóstico, à cura ou ao tratamento das doenças dos animais, incluindo os aditivos, suprimentos promotores, melhoradores da produção animal, medicamentos, vacinas, antissépticos, desinfetantes de uso ambiental ou equipamentos, pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu hábitat,

protejam, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas, bem como os produtos destinados ao embelezamento dos animais"

- **Placebo** (do latim *placere* = agradar): é qualquer substância sem propriedades farmacológicas, administrada ao indivíduo como se tivesse propriedades terapêuticas, com o intuito mais de agradar do que beneficiar. Atualmente, esse conceito foi ampliado, sendo empregado para o controle e a comparação da atividade de medicamentos
- **Nutracêutico**: combinação dos termos "nutrição" e "farmacêutico", referindo-se a produto nutricional que se alega ter valor terapêutico, além de seu valor nutricional cientificamente comprovado. O alimento nutracêutico é definido como a substância que pode ser considerada um alimento ou parte de um alimento e proporciona benefícios tanto para a manutenção da saúde como também terapêuticos, incluindo prevenção e tratamento de doenças (ver *Capítulo 59*).

A Farmacologia, como vasta área do conhecimento, permite abordagens diversas. Assim, a **Farmacodinâmica** (do grego *dýnamis* = força) estuda os mecanismos de ação dos medicamentos. A **Farmacocinética** (do grego *kinetós* = móvel) estuda o caminho percorrido pelo medicamento no organismo animal; atualmente é dada ênfase na relação entre dose e as mudanças de concentração dos medicamentos nos vários tecidos do organismo, em função do tempo decorrido após sua administração. A **Farmacotécnica** estuda o preparo, a purificação e a conservação dos medicamentos, visando ao melhor aproveitamento dos seus efeitos no organismo. A **Farmacognosia** (do grego *gnôsis* = conhecimento) trata de obtenção, identificação e isolamento de princípios ativos, isto é, matérias-primas naturais encontradas nos reinos mineral, vegetal ou animal, passíveis de uso terapêutico. A **Farmacologia Clínica** compatibiliza as informações obtidas no laboratório avaliados em animais saudáveis, com aquelas obtidas no animal-alvo enfermo. A **Farmacoterapêutica** se refere ao uso de medicamento para o tratamento das enfermidades, enquanto o termo Terapêutica é mais abrangente, envolvendo não só o uso de medicamentos, como também outros meios (como cirurgia, radiação etc.) para prevenção, tratamento e diagnóstico das enfermidades. A **Imunofarmacologia** nas últimas décadas experimentou grande avanço em função dos conhecimentos gerados a partir da realização dos transplantes e do desenvolvimento da Imunologia *per se*. A Figura 1.1 ilustra as divisões da Farmacologia.

A **Toxicologia** é uma área do conhecimento muito próxima da Farmacologia; há, inclusive, aqueles que consideram a Toxicologia como parte desta última. Nos dias de hoje isto não pode ser assumido, mesmo considerando que há sobreposição de interesses e técnicas entre ambas. A Toxicologia é a ciência que estuda os agentes tóxicos (ou toxicantes), e estes são quaisquer substâncias químicas ou agentes físicos (radiações) capazes de produzir efeito nocivo em um ser vivo. Portanto, o interesse da Toxicologia está centrado, exclusivamente, nos efeitos nocivos dos diferentes agentes.

FARMACOLOGIA APLICADA À MEDICINA VETERINÁRIA

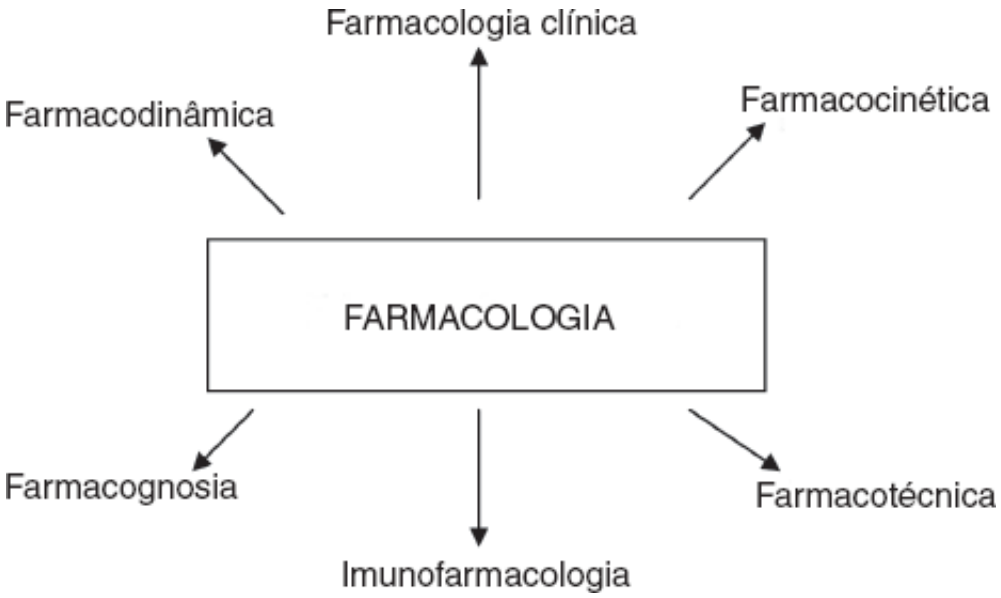
É evidente que uso racional dos medicamentos, que é o objetivo da Farmacologia Aplicada, só pode ser conseguido com o diagnóstico preciso da enfermidade que acomete o animal. Neste contexto, os conhecimentos de Farmacologia fundamentam o tratamento medicamentoso a ser instituído, otimizando os efeitos do medicamento.

O conhecimento, tanto qualitativo como quantitativo da ação (sítio de ação – receptor) do medicamento, como do efeito (consequência da atuação no sítio de ação) no organismo animal fundamenta a indicação da posologia.

Posologia (do grego *pósos* = quanto, mais *lógos* = estudo) é o estudo das dosagens do medicamento com fins terapêuticos. A **dose** se refere à quantidade do medicamento necessária para promover a resposta terapêutica, enquanto **dosagem** inclui, além da dose, a frequência de administração e a duração do tratamento.

Na literatura de língua inglesa costuma-se usar abreviaturas latinas para se referir à dosagem de medicamentos (Quadro 1.1), contudo a legislação brasileira relacionada com a prescrição de medicamentos não permite o uso dessas abreaviaturas; as únicas permitidas são aquelas empregadas nas fórmulas farmacêuticas referindo-se ao veículo ou excipiente: q.s. = *quantum satis* (quantidade suficiente) e q.s.p. = *quantum satis para*

(quantidade suficiente para).



■ **Figura 1.1** Divisões da Farmacologia.

QUADRO 1.1 Expressões latinas relacionadas com a posologia de medicamentos.

Abreviatura	Latim	Significado
S.i.d.	*Semel in die*	Uma vez ao dia
B.i.d.	*Bis in die*	Duas vezes ao dia
T.i.d.	*Ter in die*	Três vezes ao dia
Q.i.d.	*Quater in die*	Quatro vezes ao dia
Q.d.	*Quaque die*	Todos os dias
P.r.n.	*Pro re nata*	Se necessário

O médico-veterinário deve estar sempre atento à posologia dos medicamentos, uma vez que esta pode variar drasticamente entre as várias espécies animais e até mesmo havendo contraindicação de alguns medicamentos para uma dada espécie, em função de suas características anatômicas e fisiológicas, além da própria suscetibilidade individual.

Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária faz o elo de ligação entre as disciplinas do ciclo básico com aquelas do ciclo profissionalizante nos currículos dos cursos de Medicina Veterinária, contribuindo para a formação profissional, na qual a aplicação dos conhecimentos, o desenvolvimento de habilidades e raciocínio têm por finalidade manter a saúde dos animais, tratar suas enfermidades e aliviar seu sofrimento.

BIBLIOGRAFIA

Adams HR. *Farmacologia e terapêutica em veterinária*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 1034 p.

Brander GC, Pugh DM, Bywater RJ, Jenkins WL. *Veterinary applied pharmacology & therapeutics*. 5. ed. London: Bailliere Tindall, 1992. 624 p.

Brasil. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: www.anvisa.gov.br/legislacao. Acesso em 1º de agosto de 2016.

Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Disponível em: www.agricultura.gov.br/legislacao. Acesso em 1º de agosto de 2016.

Katzung BG. *Farmacologia básica e clínica*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 1054 p.

Klaassen CD. *Casarett and Doull's toxicology. The basic science of poisons*. 8. ed. New York: McGraw-Hill, 2013. 1473 p.

Palermo-Neto J, Spinosa HS, Górniak SL. *Farmacologia aplicada à avicultura. Boas práticas no manejo de medicamentos*. São Paulo: Roca, 2005. 366 p.

Rocha e Silva M. *Fundamentos da farmacologia e suas aplicações à terapêutica*. 2. ed. São Paulo: Edart, 1968. v.1, p. 3-16.

Silva P. *Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 1369 p.

Spinosa HS, Palermo-Neto J, Górniak SL. Medicamentos em animais de produção. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. 504 p.

2

Prescrição e Legislação Brasileira dos Medicamentos

Helenice de Souza Spinosa

PRESCRIÇÃO

A prescrição ou receita é uma ordem escrita de próprio punho, com letra legível, em vernáculo, feita pelo profissional devidamente habilitado (médico, médico-veterinário ou dentista) para a transmissão de instruções ao paciente e/ou farmacêutico; portanto, é um documento e como tal deve ser escrito a tinta (azul ou preta), tendo validade de 30 dias, exceto no caso de prescrição de antimicrobianos, em que a validade é de 10 dias. Atualmente, em função do uso cada vez mais difundido da informática, se aceita, além do texto da receita manuscrito, também o digitado no computador. Como a prescrição é uma ordem escrita, emprega-se o verbo no "imperativo".

Sendo a prescrição um documento reconhecidamente legal, o seu autor é responsável pela sua exatidão, devendo conter as instruções de forma clara, concisa e objetiva. Neste sentido, a prescrição constitui um documento que envolve responsabilidades sob vários aspectos:

- **Aspecto clínico**: o diagnóstico da enfermidade que acomete o paciente reflete a decisão terapêutica do profissional, que deve, então, indicar o(s) medicamento(s) mais adequado(s) para a situação
- **Aspecto profissional**: o medicamento deve ser prescrito na posologia adequada; caso o farmacêutico detecte algum erro, este deve alertar o médico-veterinário, evitando intoxicações medicamentosas ou ineficiência do tratamento
- **Aspecto legal**: há medicamentos que para serem comercializados devem obedecer à legislação específica, portanto, o profissional deve conhecê-la.

As prescrições podem ser higiênicas ou medicamentosas. As prescrições higiênicas contêm instruções a respeito de meios que podem auxiliar o tratamento de enfermidades ou podem ser necessárias para garantir o restabelecimento da saúde do paciente (alimentos, bebidas, temperatura ambiente, condições de repouso, exercícios, clima, habitação etc.). Estas instruções são chamadas, nesta situação, de **regime** ou **dieta**.

As prescrições medicamentosas são aquelas que contêm medicamentos. Os medicamentos receitados podem ser de três categorias:

1. **Medicamentos farmacopeicos (anteriormente denominados oficinais ou oficiais)**: são aqueles inscritos na Farmacopeia Brasileira. A escolha dos medicamentos que devem ser incluídos na Farmacopeia é feita considerando-se aqueles que constam da Relação Nacional dos Medicamentos Essenciais (RENAME) ou da lista da Organização Mundial da Saúde. Ainda, são incluídos os medicamentos de escolha dos programas especiais de saúde e os produtos novos de grande interesse terapêutico

2. **Medicamentos magistrais**: são aqueles preparados na farmácia a partir da prescrição feita por profissional habilitado que estabelece a composição, a forma farmacêutica e a posologia. Portanto, estes medicamentos são de autoria do profissional, que os compõe obedecendo às exigências clínicas de um dado paciente
3. **Especialidades ou especialidades farmacêuticas**: são medicamentos fornecidos pela indústria farmacêutica, cujas fórmulas são aprovadas e registradas em órgãos governamentais (Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa – para aqueles de uso na espécie humana ou Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA – para aqueles de uso veterinário), desde que satisfaçam às exigências quanto ao valor terapêutico, ao método de preparação, à originalidade, às vantagens técnicas, à segurança, à estabilidade química etc. Estes medicamentos podem receber um nome comercial dado pelo fabricante e, logo abaixo deste, deve ser colocado o nome do princípio ativo, considerando a Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na ausência desta, a Denominação Comum Internacional (DCI).

A Lei nº 9.787 de 10 de fevereiro de 1999, que dispôs sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos de uso humano, introduziu os seguintes conceitos:

- **Medicamento de referência**: "produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro"
- **Medicamento similar**: "aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca"
- **Medicamento genérico**: "medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI"
- **Biodisponibilidade**: "indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina". Em farmacocinética, a biodisponibilidade descreve a velocidade e o grau com que uma substância química ou a sua forma molecular terapeuticamente ativa é absorvida a partir de um medicamento e se torna disponível no local de ação
- **Bioequivalência**: "consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental".

Quanto aos medicamentos veterinários, recentemente foi promulgada a Lei nº 12.689 de 19 de julho de 2012 (que altera o Decreto-Lei nº 467 de 13 de fevereiro de 1969) que introduz o conceito de produto de uso veterinário, medicamento de referência e medicamento similar e genérico de uso veterinário. Assim, tem-se:

- **Produto de uso veterinário**: "toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada cuja administração seja de forma individual ou coletiva, direta ou misturada com os alimentos, destinada à prevenção, ao diagnóstico, à cura ou ao tratamento das doenças dos animais, incluindo os aditivos, suprimentos promotores, melhoradores da produção animal, medicamentos, vacinas, antissépticos, desinfetantes de uso ambiental ou equipamentos, pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu hábitat, protejam, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas, bem como os produtos destinados ao embelezamento dos animais"
- **Medicamento de referência de uso veterinário**: "medicamento veterinário inovador registrado no órgão federal competente e comercializado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente nesse órgão, por ocasião do registro"

- **Medicamento similar de uso veterinário**: “medicamento de uso veterinário que contém o mesmo princípio ativo do medicamento de referência de uso veterinário registrado no órgão federal competente, com a mesma concentração e forma farmacêutica, mas cujos excipientes podem ou não ser idênticos, devendo atender às mesmas especificações das farmacopeias autorizadas e aos padrões de qualidade pertinentes e sempre ser identificado por nome comercial ou marca”
- **Medicamento genérico de uso veterinário**: “medicamento que contém os mesmos princípios ativos do medicamento de referência de uso veterinário, com a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, podendo ser com este intercambiável, permitindo-se diferir apenas em características relativas ao tamanho, formato, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos do produto, geralmente produzido após a expiração ou a renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada suas bioequivalência, eficácia e segurança por meio de estudos farmacêuticos, devendo sempre ser designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI”.

Os medicamentos de referência e similares de uso veterinário devem apresentar também, obrigatoriamente, com o mesmo destaque e de forma legível, nas embalagens, nos rótulos, nas bulas, nos impressos, nos prospectos e nos materiais promocionais a DCB ou, na sua falta, a DCI.

Dentre os códigos oficiais de cada país relacionados com o emprego de substâncias químicas com fins terapêuticos, destaca-se a **Farmacopeia**. De modo geral, a função de uma Farmacopeia é estabelecer os requisitos de qualidade a que os medicamentos devem obrigatoriamente obedecer; esses requisitos incluem todos os componentes empregados na fabricação dos medicamentos. Em particular, a Farmacopeia Brasileira, que é o Código Oficial Farmacêutico do país, onde se estabelece a qualidade dos medicamentos em uso no Brasil, encontra-se atualmente na sua quinta edição, publicada em 2010 pela Anvisa, em dois volumes. O volume 1 da Farmacopeia aborda generalidades, métodos gerais, recipientes para medicamentos e correlatos, preparação de produtos estéreis, procedimentos estatísticos aplicáveis aos ensaios biológicos, radiofármacos etc. O volume 2 contém as monografias oficiais das matérias-primas, as quais devem apresentar a DCI, a fórmula molecular e a massa molecular, a DCB, o nome químico (segundo as regras da International Union of Pure and Applied Chemistry – IUPAC) e do registro CAS (*Chemical Abstract Service*), bem como a descrição, a identificação, os ensaios de pureza, o doseamento, a embalagem, o armazenamento e a rotulagem.

O **Formulário Nacional** também é uma publicação oficial do país direcionada às farmácias de manipulação (conceitualmente, o termo “formulário” indica coleção de fórmulas). Atualmente, este formulário encontra-se em sua segunda edição – revisão 2, publicada em 2012, e é denominado Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira; esse documento apresenta fórmulas de uso consagrado em seres humanos ou de necessidade premente à saúde pública e, portanto, largamente prescritas.

Há ainda algumas publicações em papel ou eletrônicas, não oficiais, que visam facilitar a prescrição de medicamentos e, em particular, das especialidades farmacêuticas e dos produtos de uso veterinário. São exemplos de algumas delas:

- **Compêndio médico**: publicação que relaciona as especialidades farmacêuticas comercializadas no país, dispostas em ordem alfabética, para uso na espécie humana. Contém novos lançamentos, moléstias e indicações terapêuticas, relação de laboratórios e indústrias farmacêuticas com os respectivos endereços e produtos comercializados. É uma publicação atualizada anualmente, que obedece a interesses comerciais
- **Compêndio veterinário**: publicação semelhante à descrita no item anterior, porém contém exclusivamente medicamentos de uso veterinário
- **Dicionário de especialidades farmacêuticas (DEF)**: publicação que contém exclusivamente especialidades farmacêuticas de uso na espécie humana. Esta publicação, que também está disponível como um aplicativo, permite localizar medicamentos de várias maneiras, como, por exemplo, pelo grupo farmacológico, pelo nome químico, pela indicação terapêutica e pelo nome comercial (bulário); contém também endereço e produtos comercializados por laboratório ou indústria farmacêutica. É atualizado anualmente, visando a interesses comerciais
- **Índice terapêutico veterinário (ITV)**: publicação destinada ao médico-veterinário, contendo exclusivamente medicamentos de uso veterinário, os quais podem ser localizados por grupo farmacológico, nomes químicos,

indicações terapêuticas e nome comercial (bulário)

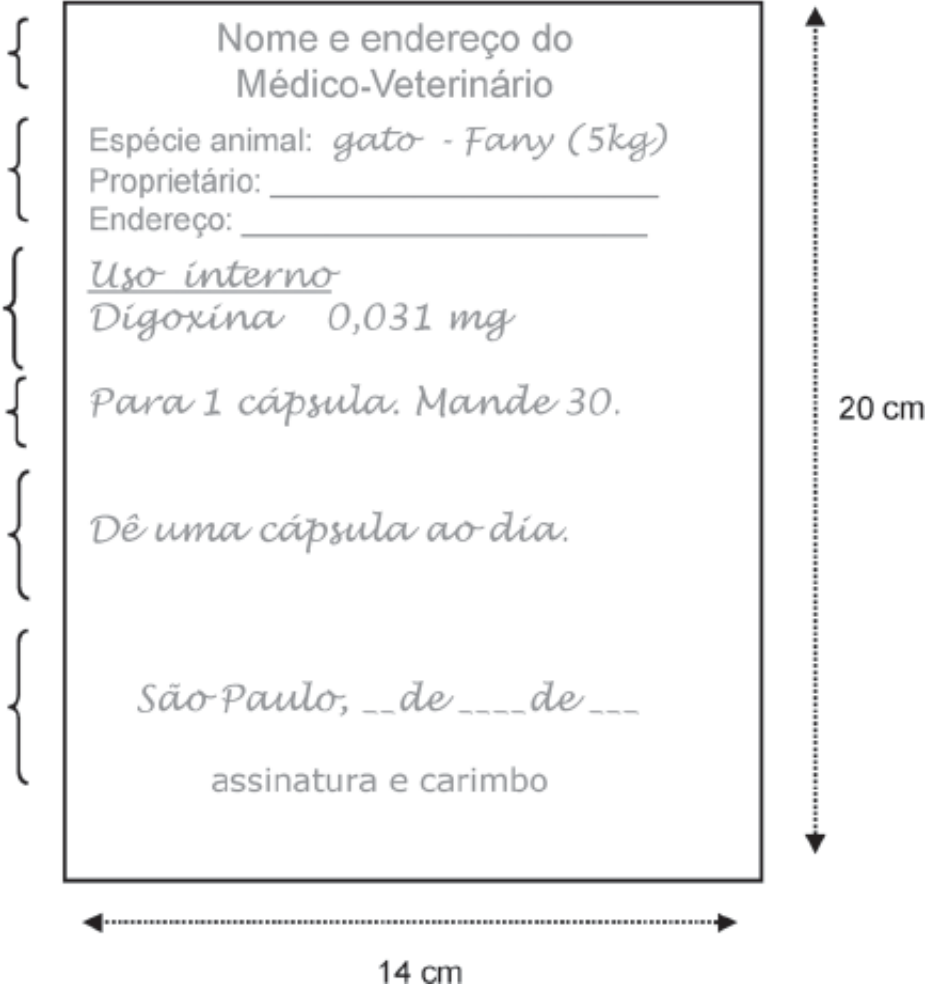
- **Compêndio de produtos veterinários**: publicação em papel e também com acesso via internet (http://www.cpvs.com.br/cpvs/) do Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) com o apoio do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA); permite o acesso às informações de produtos veterinários registrados nesse Ministério
- **Bulário eletrônico da Anvisa**: permite obter a bula do paciente e a do profissional dos medicamentos registrados nessa agência, fazendo a consulta tanto pelo nome da marca como pelo princípio ativo.

COMPOSIÇÃO DA PRESCRIÇÃO

A prescrição é feita, em geral, em papel de cor branca, com formato retangular, medindo 14 × 20 cm (Figura 2.1). Uma prescrição completa é composta das seguintes partes:

1. **Cabeçalho**: nesta parte são encontrados impressos na porção superior do papel nome completo e categoria profissional (médico, médico-veterinário ou dentista), sua especialidade (se for o caso), número de inscrição na respectiva categoria profissional (CRM, CRMV, CRO) e endereço profissional completo; pode ser acrescido, ainda, do número de inscrição no cadastro junto à Receita Federal (CPF ou CGC) e inscrição municipal
2. **Superscrição**: espaço reservado para identificação do paciente (espécie animal, raça, nome do animal, idade), identificação do proprietário e respectivo endereço
3. **Inscrição**: inicia-se com a colocação do modo de administração devidamente grifado e, imediatamente abaixo, o nome do medicamento ou fórmula medicamentosa (no caso de medicamento magistral). Em geral, para definir o modo de administração empregam-se os termos: **uso interno**, **uso externo**, **uso local** pelas vias intramuscular, subcutânea ou intravenosa etc. Tradicionalmente a expressão **uso interno** é usada para indicar a administração de medicamento pela boca; atualmente dá-se preferência pela **via oral**. **Uso externo** é frequentemente empregado como sinônimo de **uso local** ou **uso tópico** ou, ainda, substituindo o uso parenteral (intramuscular, subcutâneo, intravenoso), devendo neste caso ser definida a via de administração na **Indicação** (ver adiante)
4. **Subscrição**: está presente quando da prescrição de um medicamento magistral. É nesta parte da prescrição que se dão informações ao farmacêutico, especificando, por exemplo, a forma farmacêutica, a quantidade a ser aviada, o tipo de acondicionamento ou de embalagem a ser utilizada (frasco, ampola, cápsula etc.)
5. **Indicação ou instrução**: consiste na parte da prescrição em que são dadas informações ao paciente sobre a administração do medicamento, como frequência e duração do tratamento, e a via de administração, caso esta não tenha sido definida na inscrição. Estas informações são dadas empregando-se o tempo verbal imperativo e devem ser claras e objetivas
6. **Assinatura ou firma profissional**: é a parte da prescrição em que se apõem local, data e assinatura do profissional. Quando a prescrição for feita em papel cujo cabeçalho não identifica o seu autor (talonário com vários profissionais ou de hospitais), deve-se juntar à assinatura o carimbo com identificação do profissional.

A Figura 2.1 ilustra a prescrição de um medicamento magistral, na qual houve necessidade de orientar o farmacêutico sobre a forma farmacêutica e a quantidade desejada.



■ **Figura 2.1** Prescrição. Confeccionada pelo profissional em papel branco, medindo, em geral, 14 × 20 cm.

SISTEMA MÉTRICO NA PRESCRIÇÃO

Emprega-se o sistema métrico decimal para a prescrição dos medicamentos: múltiplos e submúltiplos do grama (g) para sólidos e mililitros (ml) para líquidos. Na falta de dispositivos de medidas apropriados para a dispensação de medicamentos, podem ser utilizadas medidas aproximadas, como os utensílios domésticos, cuja capacidade está definida no **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira**, como:

- Colher das de sopa: 15 mℓ
- Colher das de sobremesa: 10 mℓ
- Colher das de chá: 5 mℓ
- Colher das de café: 3 mℓ.

Recomenda-se que, na prescrição, sejam usados números arábicos, com exceção do número de gotas, que deve ser escrito em romanos, a fim de se chamar a atenção para a quantidade prescrita e evitar o erro na dose a ser administrada.

Não devem ser usadas abreviaturas, nem mesmo para os elementos químicos contidos na tabela periódica; a única exceção refere-se às abreviações do sistema métrico decimal.

FÓRMULAS FARMACÊUTICAS OU FORMULAÇÕES

As fórmulas farmacêuticas, também chamadas de formulações, são elaboradas visando facilitar a administração dos medicamentos. Nas indústrias farmacêuticas, as formulações das especialidades farmacêuticas são feitas por profissionais capacitados que estudam o preparo, a purificação e a conservação dos medicamentos, visando obter o melhor aproveitamento de seus efeitos no organismo animal.

Na prescrição de um medicamento magistral o médico-veterinário elabora uma fórmula e, para isto, necessita ter conhecimentos de farmacotécnica a fim de alcançar seus objetivos terapêuticos. Assim, o profissional deve ter conhecimentos sobre a apresentação, a estabilidade, a interação medicamentosa, dentre os vários outros fatores a serem cuidadosamente observados para se obter eficiência com o emprego de uma dada formulação.

Em geral, uma fórmula é constituída por:

- **Princípio ativo, base medicamentosa ou base**: substância principal da fórmula. As formulações podem ter mais de um princípio ativo
- **Adjuvantes**: são substâncias empregadas para auxiliar a preparação da fórmula farmacêutica, tais como conservantes, estabilizantes, diluentes, desagregantes, aglutinantes, deslizantes, antiaderentes etc. Estas substâncias devem ser inócuas nas quantidades adicionadas e não devem prejudicar a eficácia terapêutica do medicamento
- **Corretivos**: são substâncias que tornam mais agradáveis, ou pelo menos mais aceitáveis, os constituintes de formulações orais. São exemplos, os **edulcorantes***,* que corrigem o sabor, e os **flavorizantes**, que corrigem o sabor e odor
- **Veículo ou excipiente**: meio no qual o princípio ativo é colocado, sendo em geral o termo veículo empregado para líquidos e excipiente para sólidos. Empregam-se as abreviaturas latinas q.s. (*quantum satis* = quantidade suficiente) ou q.s.p. (*quantum sufficit para* = quantidade suficiente para) referindo-se à quantidade que deve ser acrescentada para completar o volume ou a massa desejada.

FORMA FARMACÊUTICA OU PREPARAÇÃO MEDICAMENTOSA

A forma farmacêutica ou preparação medicamentosa é como o medicamento se apresenta para ser usado, como resultado da mistura de substâncias adequadas para serem administradas com finalidade terapêutica. A Anvisa conceitua forma farmacêutica como o "estado final de apresentação dos princípios ativos farmacêuticos após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com ou sem a adição de excipientes apropriados, a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração". A seguir, são apresentadas características de algumas formas farmacêuticas:

- **Gargarismo**: forma farmacêutica líquida destinada a tratar a cavidade bucal dos animais (corresponde ao gargarejo na espécie humana). Deve-se impedir a deglutição do medicamento pela tração da língua do animal para fora da cavidade bucal, mantendo-se sua cabeça abaixada enquanto o medicamento é aspergido
- **Colutório**: também é destinado à cavidade bucal, porém tem consistência xaroposa (usa como veículo glicerina, mel etc.). Como não deve ser deglutido, pode ser colocado com o auxílio de uma espátula na ponta da língua do animal, que, ao movimentá-la, distribui o medicamento na cavidade oral
- **Provenda (*mash*)**: o medicamento é oferecido escondido no alimento que é deglutido pelo animal
- **Sopa e *barbotage***: destinam-se a grandes animais; são obtidas pelo cozimento de vegetais (sopa) ou de farináceos (*barbotage*) nos quais, quando frios, adiciona-se o medicamento. Esta mistura é ingerida espontaneamente pelo animal
- **Bebida e beberagem**: são formas medicamentosas líquidas oferecidas em grandes volumes – 750 a 1.000 mℓ para grandes animais; 200 a 500 mℓ para animais de médio porte e 50 a 100 mℓ para pequenos animais. A bebida é deglutida espontaneamente pelo animal; a beberagem é fornecida à força, por exemplo, através de sondas
- **Poção**: também é uma forma medicamentosa líquida que deve ser deglutida, porém é fornecida em pequena quantidade (em colher ou seringa plástica sem agulha [dosador oral], na qual o medicamento é colocado vagarosamente entre a bochecha e a arcada dentária do animal)
- **Eletuário**: forma farmacêutica pastosa, administrada à força ao animal, com a finalidade de ser deglutida.

Antigamente o medicamento era colocado, com o auxílio de uma espátula, na base da língua tracionada para fora da cavidade oral e ao soltá-la, o animal deglutia o medicamento. Atualmente foram desenvolvidos aplicadores para tal finalidade

- **Bolo e pílula**: forma farmacêutica semidura (empregam-se excipientes pilulares para não grudarem umas nas outras), esférica, que deve ser deglutida; atualmente está em desuso. O bolo pesa entre 0,5 e 4,0 g (destinado a grandes animais), e a pílula entre 0,15 a 0,30 g (usada para animais de pequeno porte). Recentemente, o uso do bolo (do latim *bolus*) foi retomado, porém não mais com as características descritas anteriormente. Tem sido empregado para administração, por exemplo, de anti-helmínticos por via oral, a bovinos pelo "lança-bolo"; o princípio ativo fica protegido dentro de um invólucro rígido que libera gradativamente o medicamento no rume do animal, mantendo os níveis terapêuticos do medicamento por período prolongado. O termo bolo também tem sido usado para se referir à administração rápida e de curta duração de uma certa quantidade do medicamento por via intravenosa
- **Grânulo ou glóbulo**: tem forma esférica e consistência rígida, devendo pesar entre 0,05 e 0,15 g
- **Cápsula**: forma farmacêutica na qual o medicamento (geralmente na forma sólida) é colocado dentro de um envoltório (de amido ou gelatina) constituído de duas metades justapostas
- **Pérola ou cápsula mole**: é constituída de uma única parte, estando o conteúdo hermeticamente selado em seu interior. Destina-se preferencialmente a acondicionar líquidos
- **Drágea**: o medicamento é colocado no interior de um envoltório rígido, de formato variável, geralmente brilhante. Pode proteger o princípio ativo do pH estomacal, odor ou sabor desagradável
- **Comprimido**: geralmente adiciona-se ao princípio ativo amido, sendo este material prensado, dando-se a forma cilíndrica com alguns milímetros de altura
- **Pastilha**: forma farmacêutica sólida moldada ou comprimida, geralmente flavorizada, que para animais, diferentemente do que ocorre na espécie humana, é mastigável
- **Tablete**: forma farmacêutica sólida preparada a partir de massa feita com solução hidroalcoólica, o(s) princípio(s) ativo(s) e a lactose, ou da própria trituração umedecida em solução hidroalcoólica. É moldado em tableteiros e é frágil e quebradiço
- **Papel**: forma farmacêutica em que o medicamento em pó é embalado, cuja dobradura é cuidadosamente feita pelo farmacêutico; destinado a administração em dose individual e única, permitindo o acondicionamento de volume relativamente grande. Atualmente, emprega-se o envelope feito de papel-manteiga
- **Pomada**: preparação tópica constituída de base monofásica na qual podem estar dispersas substâncias sólidas ou líquidas
- **Pasta**: forma farmacêutica semissólida que contém uma elevada concentração de pós finamente dispersos, variando normalmente este conteúdo de 20 até 60%, sendo mais firmes e espessas que as pomadas, mas, geralmente, menos gordurosas que elas
- **Creme**: preparação semissólida obtida com bases emulsivas do tipo água/óleo ou óleo/água, contendo um ou mais princípios ativos ou aditivos dissolvidos ou dispersos na base adequada
- **Gel**: sistema semissólido que consiste na suspensão de pequenas partículas inorgânicas ou de grandes moléculas orgânicas interpenetradas por um líquido
- **Clister, clisma ou enema**: consiste na introdução de líquido por via retal; pode ser de retenção (visando à absorção do medicamento) ou evacuante
- **Supositório**: preparação farmacêutica sólida, de dose única, que pode conter um ou mais princípios ativos; deve fundir-se à temperatura do organismo ou dispersar em meio aquoso. O formato e a consistência do supositório devem ser adequados para a administração retal
- **Vela**: semelhante à anterior, porém tem forma cilíndrica, medindo de 5 a 7 cm, geralmente de uso intrauterino
- **Óvulo**: preparação farmacêutica sólida, com formato adequado, para aplicação vaginal, devendo dispensar ou fundir à temperatura corpórea

- **Colírio**: forma farmacêutica geralmente líquida, destinada aos olhos e às pálpebras
- **Xarope**: preparação aquosa caracterizada pela alta viscosidade, que apresenta não menos que 45% (p/p) de sacarose ou outros açúcares na sua composição; geralmente contém agentes flavorizantes
- **Elixir**: preparação líquida, límpida, hidroalcoólica, apresentando teor alcoólico na faixa de 20 a 50%
- **Loção**: preparação líquida aquosa ou hidroalcoólica destinada ao uso externo mediante aplicação sobre a pele
- **Extrato**: preparação líquida, sólida ou semissólida obtida pela extração do princípio ativo de vegetais ou animais, fresca ou seca, por meio de líquido extrator adequado, seguida de evaporação total ou parcial e ajuste da concentração a padrão previamente estabelecido
- **Emulsão**: preparação farmacêutica obtida pela dispersão de duas fases líquidas imiscíveis ou praticamente imiscíveis
- **Suspensão**: preparação farmacêutica obtida pela dispersão de uma fase sólida insolúvel ou praticamente insolúvel em uma fase líquida
- **Tintura e alcoolatura**: são formas farmacêuticas que se utilizam da ação dissolvente do álcool. As tinturas são preparadas com plantas secas e as alcoolaturas com plantas frescas
- **Injetáveis**: preparações estéreis destinadas à administração parenteral, apresentadas como soluções, suspensões ou emulsões; podem ser acondicionadas em ampolas, cartuchos ou frascos, para administração em dose única (injeção), dose múltipla e para perfusão
- ***Pour on* e *spot-on***: formas líquidas nas quais o medicamento é depositado, respectivamente, na linha do dorso do animal ou sobre a cernelha
- ***Premix* (pré-mistura)**: o medicamento é misturado à ração do animal; geralmente utilizado para administração de vitaminas ao rebanho.

LEGISLAÇÃO BRASILEIRA

Alguns medicamentos que podem trazer maiores riscos para a saúde do animal ou indiretamente ao ser humano (devido ao consumo de produtos de origem animal), quando usados sem o devido acompanhamento do profissional, estão sujeitos a regulamentação específica. Neste sentido, tanto a Anvisa como o MAPA estabeleceram normas, as quais são apresentadas a seguir.

Normas da Anvisa

A antiga Secretaria de Vigilância Sanitária, atualmente Anvisa, do Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998, estabelecendo o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, na qual define, em seus capítulos, a autorização, o comércio, o transporte, a prescrição, a escrituração, a guarda, os balanços, a embalagem, o controle e a fiscalização destas substâncias. A Anvisa, por sua vez, atualiza as listas de substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial contidas nesta Portaria, por meio de Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC), as quais ficam disponíveis aos interessados no seu *site*.

Esta Portaria relaciona no Anexo I as substâncias e os medicamentos sujeitos ao controle especial nas seguintes listas: A (A1, A2 e A3), B (B1 e B2), C (C1, C2, C3, C4 e C5), D (D1 e D2), E e F.

As listas A1 (relaciona as "substâncias entorpecentes", como morfina e análogos), A2 (relaciona as "substâncias entorpecentes de uso permitido somente em concentrações especiais", como codeína e tramadol) e A3 (relaciona as "substâncias psicotrópicas", como anfetamina e análogos) contêm os medicamentos sujeitos a **Notificação de Receita A** (Quadro 2.1 e Figura 2.2). Estes medicamentos recebem tarja preta, na qual encontra-se impresso: **"Venda sob prescrição médica. Atenção: pode causar dependência física ou psíquica."** A Notificação de Receita A tem coloração amarela e é fornecida pela Autoridade Sanitária Estadual ou Municipal, por delegação de competência, mediante solicitação do profissional ou da instituição. Esta notificação pode conter no máximo 5 ampolas e, para as demais formas farmacêuticas de apresentação, poderá

conter a quantidade correspondente a, no máximo, 30 dias de tratamento.

A lista B1 (relaciona as "substâncias psicotrópicas", como benzodiazepínicos e barbitúricos) contém os medicamentos sujeitos a **Notificação de Receita B** – Quadro 2.1 e Figura 2.3. A lista B2 (relaciona as "substâncias psicotrópicas anorexígenas", como anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina) contém os medicamentos sujeitos a **Notificação de Receita B2**, cuja prescrição deve ser acompanhada do "Termo de Responsabilidade do Prescritor" (RDC nº 50, de 25 de setembro de 2014). Estes medicamentos recebem tarja preta, na qual encontra-se impresso: **"Venda sob prescrição médica. O abuso deste medicamento pode causar dependência."** Ambas as notificações têm cor azul e devem ser impressas por profissional ou instituição (de acordo com o modelo definido pela legislação), contendo sequência numérica fornecida mediante solicitação junto a Autoridade Sanitária Estadual ou Municipal. A notificação de receita B1 pode conter no máximo 5 ampolas e, para as demais formas farmacêuticas de apresentação, quantidade correspondente no máximo a 60 dias de tratamento. A notificação de receita B2 deve ser utilizada para tratamento igual ou inferior a 30 dias e as fórmulas medicamentosas não podem conter anorexígenos associados entre si e nem com outros medicamentos como ansiolíticos, antidepressivos, diuréticos, hormônios, laxantes, substâncias simpatolíticas ou parassimpatolíticas.

As Notificações de Receita A e B são documentos que, acompanhados da respectiva receita, autorizam a aquisição de medicamentos à base de substâncias constantes das listas A e B e ficam retidas pela farmácia ou drogaria, enquanto a receita é devolvida ao proprietário do animal devidamente carimbada, como comprovante do atendimento.

A lista C1 relaciona "outras substâncias sujeitas a controle especial", como os neurolépticos (acepromazina, clorpromazina, droperidol etc.); anticonvulsivantes (ácido valproico, carbamazepina, fenitoína etc.); antidepressivos (amitriptilina, fluoxetina, imipramina, sertralina etc.); anti-inflamatórios inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2 (celecoxibe, parecoxibe, rofecoxibe etc.); buspirona, cetamina, etomidato, halotano, hidrato de cloral, misoprostol, propofol, tetracaína etc. (Quadro 2.1). Estes medicamentos estão sujeitos à **Receita de Controle Especial** (de acordo com o modelo definido na legislação, de cor branca) em duas vias, apresentando em destaque em cada uma das vias os dizeres: **"1ª via – retenção da farmácia ou drogaria"** e **"2ª via – orientação ao paciente"**. Esta última via é devolvida ao paciente devidamente carimbada, comprovando o atendimento (Figura 2.4).

As listas C2 (relaciona as "substâncias retinoicas para uso sistêmico", como acitretina, adapaleno, bexaroteno, isotretinoína e tretinoína), C3 ("substâncias imunossupressoras" – talidomida) e C4 ("substâncias antirretrovirais", como abacavir, darunavir, didanosina, estavudina, zidovudina) contêm substâncias sujeitas à Notificação de Receita Especial e só podem ser receitadas por profissionais inscritos no Conselho Regional de Medicina.

QUADRO 2.1 Medicamentos sujeitos a controle especial pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com indicação da respectiva norma vigente.

Medicamento	Documento(s) necessário(s) para aquisição no comércio
Lista A1 (RDC nº 44 de 9 de outubro de 2015): alfentanila, buprenorfina, butorfanol, di-hidromorfina, fentanila, hidrocodona, hidromorfona, levometorfano, levorfanol, metadona, morfina, normorfina, petidina, tebaína	Notificação de Receita A + receita comum
Lista A2 (RDC nº 44 de 9 de outubro de 2015): codeína,[1] dextropropoxifeno,[1] di-hidrocodeína,[1] etilmorfina,[1] nalorfina, norcodeína,[1] tramadol[2]	Notificação de Receita A + receita comum
Lista A3 (RDC nº 44 de 9 de outubro de 2015): anfetamina, clobenzorex, clorfentermina, dexanfetamina, fenciclidina, levanfetamina, levometanfetamina, metilfenidato	Notificação de Receita A + receita comum
Lista B1 (RDC no 44 de 9 de outubro de 2015): alobarbital, alprazolam, amobarbital, barbital,3 bromazepam, butalbital, clonazepam, clorazepam, clorazepato, clordiazepóxido, diazepam, estazolam, fenobarbital,[3]	Notificação de Receita B + receita comum

fludiazepam, flunitrazepam, flurazepam, glutetimida, loprazolam, lorazepam, meprobamato, metilfenobarbital (prominal),[3] metilprilona, midazolam, nitrazepam, norcanfano (fencanfamina), nordazepam, oxazepam, oxazolam, pentazocina, pentobarbital, secobarbital, tiamilal, tiopental	
Lista B2 (RDC nº 44 de 9 de outubro de 2015): aminorex, anfepramona, femproporex, fendimetrazina, fentermina, mazindol, mefenorex, sibutramina	Notificação de Receita B2 + receita comum + termo de responsabilidade do prescritor
Lista C1 (RDC no 44 de 9 de outubro de 2015): acepromazina, ácido valproico, amantadina, amitriptilina, amoxapina, buspirona, butriptilina, canabidiol (CBD), carbamazepina, celecoxibe, cetamina, clomipramina, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, desflurano, desipramina, dissulfiram, divalproato de sódio, doxepina, droperidol, enflurano, etomidato, etossuximida, fenitoína, feniprazina, flumazenil, fluoxetina, flupentixol, gabapentina, galantamina, haloperidol, halotano, hidrato de cloral, imipramina, isoflurano, levomepromazina, lítio, loperamida,4 loxapina, maprotilina, metisergida, metopromazina, metoxiflurano, mianserina, misoprostol,5 naloxona, naltrexona, nialamida, nomifensina, nortriptilina, oxcarbazepina, parecoxibe, paroxetina, pimozida, pipotiazina, primidona, promazina, propofol, protriptilina, reboxetina, ribavirina, risperidona, rofecoxibe, selegilina, sertralina, sevolfurano, sulpirida, tacrina, tetracaína, topiramato, tranilcipromina, triclofós, trifluperidol, valproato de sódio	Receita de controle especial (duas vias)
Lista C5 (RDC no 44 de 9 de outubro de 2015): androstanolona, bolasterona, boldenona, cloroxomesterona, clostebol, deidroclormetiltestosterona, drostanolona, estanolona, estanozolol, etilestrenol, fluoximesterona, formebolona, mesterolona, metandienona, metandranona, metandriol, metenolona, metiltestosterona, mibolerona, nandrolona, noretandrolona, oxandrolona, oximesterona, oximetolona, prasterona, somatropina, testosterona, trembolona	Receita de controle especial (duas vias)
Antimicrobianos (RDC no 20 de 5 de maio de 2011): ácido clavulânico, ácido nalidíxico, ácido oxolínico, ácido pipemídico, amicacina, amoxicilina, ampicilina, axetilcefuroxima, azitromicina, aztreonam, carbenicilina, cefaclor, cefadroxila, cefalexina, cefalotina, cefazolina, cefoperazona, cefotaxima, cefoxitina, ceftadizima, ceftriaxona, cefuroxima, ciprofloxacino, claritromicina, clindamicina, cloranfenicol, daptomicina, dicloxacilina, difenilsulfona, di-hidroestreptomicina, doripeném, doxiciclina, eritromicina, ertapeném, espectinomicina, espiramicina, estreptomicina, etionamida, fenilazodiaminopiridina (fempiridina ou fenazopiridina), 5-fluorocitosina (flucitosina), fosfomicina, ftalilsulfatiazol, gemifloxacino, gentamicina, griseofulvina, imipeném, isoniazida, levofloxacino, mandelamina, meropeném, metampicilina, metronidazol, minociclina, miocamicina, moxifloxacino, neomicina, netilmicina, nistatina, nitrofurantoína, norfloxacino, ofloxacino, oxacilina, oxitetraciclina, pefloxacino, penicilina G, penicilina V, piperacilina, pirazinamida, rifamicina, rifampicina, rosoxacino, roxitromicina, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfaguanidina, sulfamerazina, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfametoxipiridazina, sulfametoxipirimidina, sulfatiazol, sulfona, teicoplanina, tetraciclina, tianfenicol, tigeciclina, tirotricina, tobramicina, trimetoprima, vancomicina	Receita comum (duas vias)

[1] Preparações à base desses princípios ativos, misturados a um ou mais componentes, em que a quantidade de entorpecentes não exceda 100 mg por unidade posológica, e em que a concentração não ultrapasse 2,5% nas preparações de formas indivisíveis ficam sujeitas à prescrição da Receita de Controle Especial, em duas vias. [2]Preparações à base de tramadol, misturadas a um ou mais componentes, em que a quantidade de entorpecentes não exceda 100 mg por unidade posológica ficam sujeitas à prescrição da Receita de Controle Especial, em duas vias. [3]Os medicamentos que contenham fenobarbital, metilfenobarbital (prominal) e barbital ficam sujeitos à prescrição da Receita de Controle Especial, em duas vias, e os dizeres de rotulagem e bula devem apresentar a seguinte frase: "Venda sob prescrição médica – só pode ser vendido com retenção da receita." [4]Ficam proibidas a comercialização e a manipulação de todos os medicamentos que contenham loperamida ou em associações, nas formas farmacêuticas líquidas ou em xarope para uso pediátrico. [5]Só será permitida a compra e o uso do medicamento contendo a substância misoprostol em estabelecimentos hospitalares devidamente cadastrados junto à autoridade sanitária para este fim.

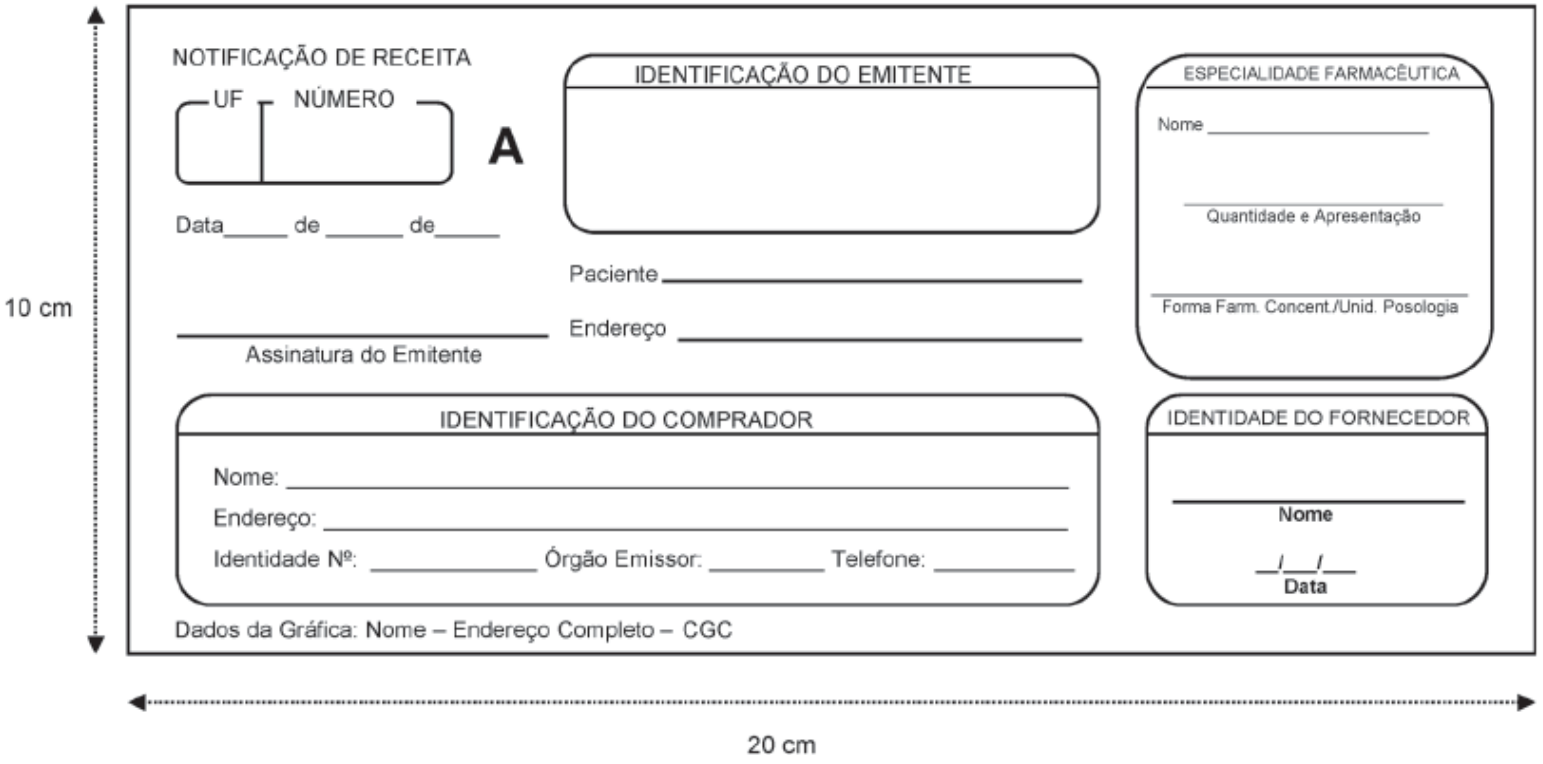
A lista C5 ("substâncias anabolizantes", como androstanolona, boldenona, clostebol, estanolona, metenolona, nandrolona, testosterona, trembolona) relaciona substâncias sujeitas à Receita de Controle

Especial (Quadro 2.1).

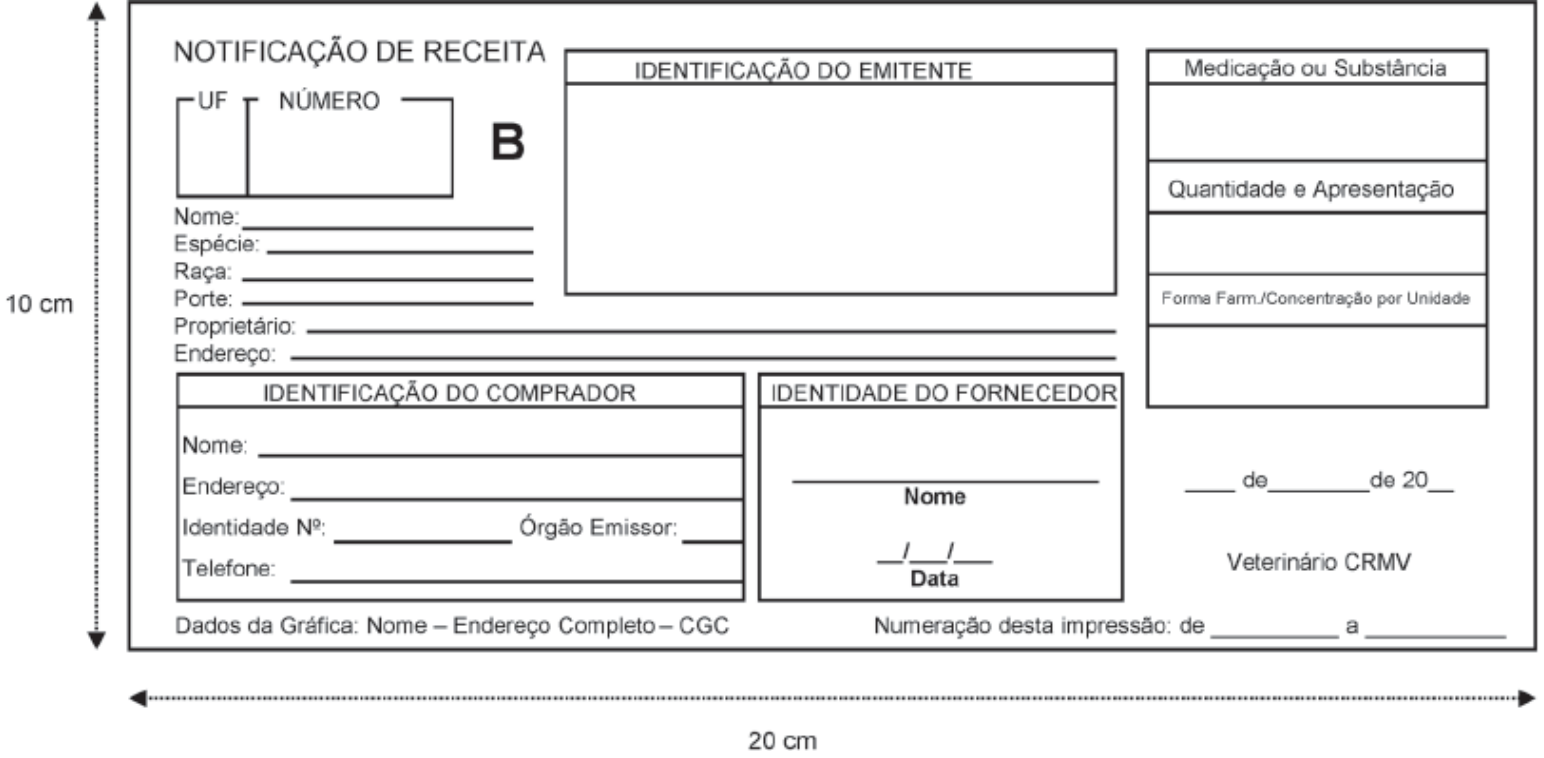
A lista D1 (“substâncias precursoras de entorpecentes e/ou psicotrópicos”) relaciona substâncias sujeitas à Receita Médica sem Retenção, enquanto a lista D2 (insumos químicos utilizados como precursores para fabricação e síntese de entopercentes e/ou psicotrópicos”) contém substâncias sujeitas a controle do Ministério da Justiça.

A lista E relaciona as “plantas que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas” e a lista F contém as “substâncias de uso proscrito no Brasil”, com cocaína, etorfina, MDMA etc.

Outra classe de medicamentos sujeitos à regulamentação específica são os antimicrobianos. Neste sentido, a Anvisa publicou a RDC nº 20 (de 5 de maio de 2011) que dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação (Quadro 2.1). Assim, a prescrição de medicamentos à base de antimicrobianos deve ser feita no receituário comum, em duas vias, sendo que a 1ª via fica de posse do proprietário do animal e a 2ª via fica retida na farmácia. Essa prescrição deve conter os seguintes dados obrigatórios: identificação do paciente, nome do medicamento, dose ou concentração, forma farmacêutica, posologia e quantidade, além da identificação do profissional (inscrição no Conselho Regional) ou dainstituição, endereço completo, assinatura, carimbo e data de emissão. Essa receita tem validade de 10 dias a partir da data de emissão e pode conter a prescrição de outras categorias de medicamentos desde que não sejam sujeitos a controle especial. Em situações de tratamento prolongado, a receita pode ser utilizada para aquisições posteriores por um período de até 90 dias a contar da data de sua emissão, e deve conter a indicação de uso contínuo, com a quantidade a ser utilizada para cada 30 dias.



■ **Figura 2.2** Notificação de Receita A. Fornecida pela autoridade sanitária ao profissional devidamente cadastrado e designação no campo “identificação do emitente”, sendo impressa em papel amarelo, medindo 20 × 10 cm. O talonário apresenta um canhoto com fração numérica, data, nome do paciente/proprietário do animal, nome do medicamento, quantidade e dosagem.

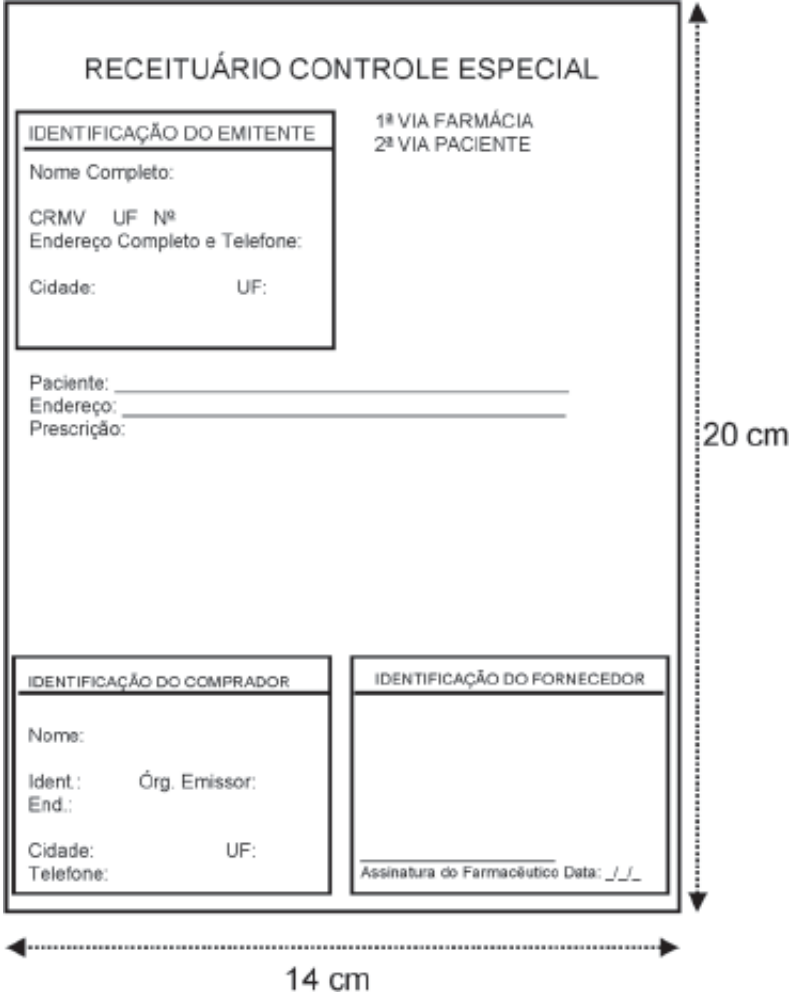


■ **Figura 2.3** Notificação de Receita B. É confeccionada pelo próprio profissional com designação no campo "identificação do emitente", devendo ser impressa em papel azul, medindo 20 × 10 cm. O talonário apresenta um canhoto com fração numérica, data, nome do paciente/proprietário do animal, nome do medicamento, quantidade e dosagem.

Normas do MAPA

Em relação aos anabolizantes, a Instrução Normativa nº 55 de 1º de dezembro de 2011, do MAPA no seu artigo 1º proíbe "a importação, a produção, a comercialização e o uso de substâncias naturais ou artificiais, com atividades anabolizantes hormonais, para fins de crescimento e ganho de peso em bovinos de abate". No seu artigo 2º faculta "a importação, a produção, a comercialização e o uso de anabolizantes hormonais ou assemelhados, naturais ou sintéticos, com atividades estrogênica, androgênica e progestogênica, exclusivamente para fins terapêuticos, de sincronização do estro, de transferência de embriões, de melhoramento genético e de pesquisa experimental em medicina veterinária"; e no seu § 3º faz menção que "a comercialização e a aplicação dos produtos veterinários mencionados no art. 2º somente serão permitidas mediante prescrição e orientação de médico-veterinário em conformidade com a regulamentação específica vigente".

O MAPA, por intermédio da Secretaria de Defesa Agropecuária (SDA), publicou a Instrução Normativa SDA nº 25 de 8 de novembro de 2012 que estabelece "osprocedimentos para a comercialização das substâncias sujeitas a controle especial, quando destinadas ao uso veterinário, relacionadas no Anexo I desta Instrução Normativa, e dos produtos de uso veterinário que as contenham". Esta Instrução Normativa relaciona no Anexo I, à semelhança do que faz a Anvisa, as substâncias e os medicamentos sujeitos ao controle especial em listas identificadas por letras maiúsculas: A (A1 e A2), B, C (C1, C2, C4 e C5) e D1.



■ **Figura 2.4** Receituário Controle Especial para medicamentos de uso humano. É confeccionado pelo próprio profissional com sua designação no campo "identificação do emitente", devendo ser impresso em papel branco (14 × 20 cm).

A lista A1 relaciona as "substâncias entorpecentes", como morfina e análogos, e a lista A2 relaciona as "substâncias entorpecentes de uso permitido somente em concentrações especiais", como a codeína, a diprenorfina e o tramadol (Quadro 2.2). A lista B relaciona as "substâncias psicotrópicas e precursoras", como os benzodiazepínicos e os barbitúricos (Quadro 2.2). Os medicamentos da lista A e da lista B devem apresentar uma tarja preta com os dizeres: **"Venda sob prescrição do médico-veterinário, com retenção obrigatória da notificação de receita"**; na bula deve constar: **"Atenção: o uso pelo homem pode causar graves riscos à saúde."** Os medicamentos contidos nas listas A e B são adquiridos no comércio mediante a apresentação da Notificação de Receita Veterinária A e B, respectivamente (Figuras 2.5 e 2.6).

As Notificações de Receita Veterinária A e B são impressas a expensas do MAPA, na forma de talão com numeração sequencial das folhas, sendo três vias para cada número, apresentando obrigatoriamente em destaque em cada uma das vias os dizeres: **"1ª via – estabelecimento fornecedor"**; **"2ª via – responsável pelo animal"**; e **"3ª via – médico-veterinário prescritor"**. A Notificação de Receita Veterinária deve conter somente um produto de uso veterinário e, no máximo, a quantidade de produto suficiente para 30 dias de tratamento.

A Notificação de Receita Veterinária A é de cor amarela e a B de cor azul, e ambas têm o tamanho de 20 × 15 cm; no ato da entrega do talonário de Notificação de Receita Veterinária A e B, o médico-veterinário ou a pessoa por ele autorizada deve estar de posse do carimbo de identificação do profissional e o Fiscal Federal Agropecuário do setor responsável pela fiscalização de produtos veterinários na Superintendência Federal de Agricultura (SFA) deve apor o carimbo do médico-veterinário no campo "identificação do emitente" em todas as folhas do talonário.

A Notificação de Receita Veterinária C2 (Figura 2.7) é destinada para a prescrição das substâncias

retinoicas de uso não tópico (lista C2). Nesses produtos o cartucho, cartucho-bula, rótulo, rótulo-bula ou invólucro devem apresentar uma faixa horizontal de cor vermelha, contendo os dizeres: **"Venda sob prescrição do médico-veterinário, com retenção obrigatória da notificação de receita."** A bula desses produtos de uso veterinário deve repetir os dizeres anteriormente citados e acrescentar os seguintes dizeres: **"Venda sob prescrição do médico-veterinário com retenção obrigatória da notificação de receita. Atenção: uso proibido em animais prenhes. A mulher grávida não pode entrar em contato, pois a substância pode causar graves defeitos no feto."** Quanto ao talonário de Notificação de Receita Veterinária C2, este deve ser feito a expensas do médico-veterinário, também em três vias ("**1ª via – estabelecimento fornecedor"**; **"2ª via – responsável pelo animal"**; e **"3ª via – médico-veterinário prescritor"**), em papel de cor branca no tamanho 20 × 15 cm, cabendo ao MAPA a distribuição da numeração e a fiscalização do emprego dessa Notificação de Receita.

Na prescrição de produtos de uso veterinário que contenham substâncias da lista C1, como os neurolépticos e os antidepressivos, da lista C4, como a zidovudina (AZT), e da lista C5, como as substâncias anabolizantes e agonistas de beta-adrenorreceptores, deve ser empregada a Notificação de Receita Veterinária na qual deve ser assinalado, no campo específico, a qual lista pertence o produto (Figura 2.8). O talonário contendo essa Notificação de Receita é feito a expensas do médico-veterinário, em três vias **("1ª via – estabelecimento fornecedor"**; **"2ª via – responsável pelo animal"**; e **"3ª via – médico-veterinário prescritor"**), em papel de cor branca no tamanho 20 × 15 cm, cabendo ao MAPA a distribuição da numeração e a fiscalização do emprego dessa notificação de receita. Os produtos das listas C1, C4 e C5 sujeitos a Notificação de Receita Veterinária devem apresentar no cartucho, cartucho-bula, rótulo, rótulo-bula ou invólucro uma faixa horizontal de cor vermelha, contendo os dizeres: **"Venda sob prescrição do médico-veterinário, com retenção obrigatória da notificação de receita."** A bula desses produtos de uso veterinário deve destacar os dizeres: **"Atenção: o uso pelo homem pode causar graves riscos à saúde."**

Vale destacar que a Instrução Normativa nº 55, de 1º de dezembro de 2011, no seu art. 1º proíbe "a importação, a produção, a comercialização e o uso de substâncias na-turais ou artificiais, com atividades anabolizantes hormonais, para fins de crescimento e ganho de peso em bovinos de abate" e no art. 2º faculta "a importação, a produção, acomercialização e o uso de anabolizantes hormonais ou assemelhados, naturais ou sintéticos, com atividades estrogênica, androgênica e progestogênica, exclusivamente para fins terapêuticos, de sincronização do estro, de transferência de embriões, de melhoramento genético e de pesquisa experimental em medicina veterinária" (para detalhes, veja *Capítulo 48*).

QUADRO 2.2 Medicamentos sujeitos a controle especial pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) – Instrução Normativa SDA no 25 de 8 de novembro de 2012.

Medicamento	Documento necessário para aquisição no comércio
Lista A1 – substâncias entorpecentes: alfentanila, buprenorfina, butorfanol, dietiltiambuteno, difenoxilato,[1] di-hidromorfina, etorfina, fentanila, hidrocodona, levalorfano, metadona, morfina, oximorfona, petidina, propoxifeno, remifentanila	Notificação de Receita A (3 vias)
Lista A2 – substâncias entorpecentes permitidas em concentrações especiais: acetildi-hidrocodeína,[2] codeína,[2] dextropropoxifeno,[3] di-hidrocodeína,[2] diprenorfina, etilmorfina,[2] folcodina,[2] nalbufina,[4] tramadol[5]	Notificação de Receita A (3 vias)
Lista B – substâncias psicotrópicas e precursoras: alprazolam, barbital,6 bromazepam, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, diazepam, estazolam, fenobarbital,[6] flunitrazepam, flurazepam, hexobarbital, lorazepam, mefentermina, midazolam, metoexital, pentazocina, pentobarbital, tiamila, tiopental, vimbarbital, zolazepam	Notificação de Receita B (3 vias)
Lista C1 – outras substâncias sujeitas a controle especial: acepromazina, amitriptilina, azaperona, buspirona, carbamazepina, cetamina, clomipramina, clorpromazina, detomidina, desflurano,	Notificação de Receitas C1, C4 e C5 (3 vias)

dexmedetomidina, divalproato de sódio, droperidol, embutramida, enflurano, etomidato, fenitoína, flumazenil, fluoxetina, gabapentina, haloperidol, halotano, hidrato de cloral, imipramina, isoflurano, lamotrigina, levomepromazina, loperamida,7 laprotilina, mebezônio, medetomidina, metisergida, metocarbamol, metoxiflurano, naloxona, naltrexona, nortriptilina, oxicarbazepina, paroxetina, primidona, promazina, propofol, protriptilina, proximetacaína, romifidina, selegilina, sertralina, sevoflurano, tetracaína,[8] tiletamina, topiramato, tranilcipromina, valproato de sódio, vigabatrina, xilazina	
Lista C2 – Substâncias retinoicas: acitretina,[9] adapaleno,[9] isotretinoína,[9] tretinoína[9]	Notificação de Receita C2 (3 vias)
Lista C4 – substâncias antirretrovirais: zidovudina (AZT)	Notificação de Receitas C1, C4 e C5 (3 vias)
Lista C5 – substâncias anabolizantes e agonistas beta-adrenorreceptores, que interferem no metabolismo animal:10 androstanolona, bolasterona, boldenona, clembuterol,11 cloroxomesterona, clostebol, drostanolona, estanolona (androstanolona), estanozolol, etilestrenol, fluoximesterona, formebolona, mesterolona, metandienona, metandranona, oxandrolona, oximesterona, oximetolona, prasterona, salbutamol,[11] somatotropina, testosterona, trembolona	Notificação de Receitas C1, C4 e C5 (3 vias)
Lista D1 – substâncias precursoras de entorpecentes e/ou psicotrópicos: efedrina, ergometrina, ergotamina e di-hidroergotamina	Prescrição sem retenção de receita

[1]Não se aplica a produtos que contenham não mais que 2,5 mg de difenoxilato por unidade posológica, calculado como base, e uma quantidade de sulfato de atropina equivalente a, pelo menos, 1% da quantidade de difenoxilato. [2]Não se aplica para produtos que contenham acetildi-hidrocodeína, codeína, di-hidrocodeína, etilmorfina, folcodina, associadas ou não a outros componentes, em que a quantidade destes entorpecentes não exceda 100 mg por unidade posológica, e em que a concentração não ultrapasse 2,5% nas preparações de formas indivisíveis. [3]Não se aplica para produtos que contenham dextropropoxifeno, associado ou não a outros componentes, em que a quantidade deste não exceda 100 mg por unidade posológica e em que a concentração não ultrapasse 2,5% nas preparações indivisíveis. [4]Não se aplica a produtos que contenham nalbufina, associada ou não a outros componentes, em que a quantidade não exceda 10 mg de cloridrato de nalbufina por unidade posológica. [5]Não se aplica a produtos que contenham tramadol, associado ou não a outros componentes, em que a quantidade não exceda 100 mg de tramadol por unidade posológica. [6]Não se aplica a produtos que contenham fenobarbital e barbital, que ficam sujeitos à notificação de receita veterinária de controle especial. [7]Não se aplica a produtos que contenham loperamida, que ficam sujeitos à venda sob prescrição de médico-veterinário sem retenção de receita. [8]Não se aplica a produtos que contenham tetracaína, quando tratar-se de preparações farmacêuticas de uso tópico, otorrinolaringológico, especialmente para colutórios e soluções utilizadas no tratamento de otite externa, que ficam sujeitos à venda sob prescrição de médico-veterinário sem retenção de receita. [9]Não se aplica a produtos que contenham as substâncias da lista C2 para uso tópico. [10]Não se aplica a produtos que contenham as substâncias da lista C5 para uso tópico, que ficam sujeitos à venda sob prescrição de médico-veterinário sem retenção de receita. [11]Não se aplica a produtos que contenham clembuterol e salbutamol associados ou não a outros componentes, em que a quantidade não exceda 0,5 mg/mℓ por unidade posológica, que ficam sujeitos à venda sob prescrição de médico-veterinário sem retenção de receita.

A Instrução Normativa SDA nº 25 (de 8/11/2012) dispõe também sobre a aquisição de produtos de uso veterinário que contenham substâncias sujeitas a controle especial pelo próprio profissional para utilização em procedimentos clínicos, cirúrgicos, na contenção e na sedação. Para tanto, emprega-se a Notificação de Aquisição por médico-veterinário (Figura 2.9). O talonário dessa Notificação de Aquisição é feito a expensas do médico-veterinário, em duas vias para cada número, apresentando em destaque em cada via os seguintes dizeres: **"1ª via – estabelecimento fornecedor"**; **"2ª via — médico-veterinário"**; emprega-se papel de cor branca no tamanho 20 × 15 cm, cabendo ao MAPA a distribuição da numeração e a fiscalização do emprego dessa Notificação. Cada Notificação de Aquisição por médico-veterinário deve conter, no máximo, quatro apresentações de produtos de uso veterinário e a quantidade de cada apresentação deve ser expressa por extenso, sem emenda ou rasura.

O médico-veterinário deve arquivar, em ordem cronológica, a 3ª via das Notificações de Receita Veterinária e a 2ª via das Notificações de Aquisição por médico-veterinário, ficando à disposição da fiscalização exercida pelo MAPA pelo prazo mínimo de 2 anos a partir da data da prescrição ou aquisição.

Os produtos que contenham substâncias da lista D1 (Quadro 2.2) ficam sujeitos à venda sob prescrição de médico-veterinário sem retenção de receita.

Em relação aos antimicrobianos de uso veterinário, não há necessidade de prescrição do médico-veterinário para a aquisição no comércio desses produtos, como ocorre com os antimicrobianos de uso humano. Contudo,

merecem destaque duas normas do MAPA relacionadas ao emprego de antimicrobianos em animais produtores de alimento. Uma delas, a Instrução Normativa nº 9, de 27 de junho de 2003, no seu artigo 1º proíbe "a fabricação, a manipulação, o fracionamento, a comercialização, a importação e o uso dos princípios ativos cloranfenicol, nitrofuranos e os produtos que contenham estes princípios ativos, para uso veterinário e suscetível de emprego na alimentação de todos os animais e insetos". E a Instrução Normativa nº 26 de 09 de julho de 2009 que estabeleceu o"Regulamento técnico para a fabricação, o controle de qualidade, a comercialização e o emprego de produtos antimicrobianos de uso veterinário"; nesta normativa há uma seção sobre os estudos para o estabelecimento do período de carência. Vale aqui enfatizar sobre a importância de se obedecer ao período de carência quando se empregam antimicrobianos em animais produtores de alimento, a fim de evitar que os resíduos dessas substâncias atinjam o limite máximo de resíduo (LMR) no produto de origem animal, impedindo, assim, o consumo humano desse alimento (para detalhes, veja *Capítulos 33* **e** *51)*.

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
Secretaria de Defesa Agropecuária
Departamento de Fiscalização de Insumos Veterinários
Coordenação de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinários

A NOTIFICAÇÃO DE RECEITA VETERINÁRIA Nº 000-000-UF

1 IDENTIFICAÇÃO DO ANIMAL E DO PROPRIETÁRIO

1.1 Nome do animal:	1.2 Espécie:	1.3 Raça:	
1.4 ID tatuagem:	1.5 Pelagem cor:	1.6 Idade:	1.7 Peso kg
1.8 Nome do proprietário do animal:		1.9 Cidade-UF:	
1.10 Localização do animal/endereço ou propriedade:	1.11 Cidade-UF:	1.12 CEP:	

2 PRODUTO DE USO VETERINÁRIO

2.1 Nome do produto:	2.2 Quantidade e apresentação:	2.3 Concentração por unidade posológica:
2.4 Prescrição: espécie, gênero, nº animais, dose, intervalo entre dose, duração do tratamento, período de carência:		

3 IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR

3.1 Nome do comprador:	3.2 CPF/CNPJ:	3.3 Telefone:
3.4 Endereço:	3.5 Cidade-UF:	3.6 CEP:

4 IDENTIFICAÇÃO DO PRESCRITOR Local e data: Carimbo e assinatura do médico-veterinário	5 IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR Local e data: Carimbo e assinatura do responsável técnico do estabelecimento fornecedor

1ª via: Fornecedor; 2ª via: responsável(is) pelo(s) animal(is); 3ª via: prescritor — Atenção: válida por 30 dias

15 cm

20 cm

■ **Figura 2.5** Notificação de Receita Veterinária A. O talonário é fornecido pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) ao médico-veterinário devidamente cadastrado, e a notificação é impressa em papel de cor amarela, medindo 20 × 15 cm. A numeração das folhas é sequencial, em três vias para cada número, sendo a 1ª via do estabelecimento fornecedor, a 2ª via do responsável pelo animal e a 3ª via do

médico-veterinário prescritor.

■ **Figura 2.6** Notificação de Receita Veterinária B. O talonário é fornecido pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) ao médico-veterinário devidamente cadastrado, e a notificação é impressa em papel de cor azul, medindo 20 × 15 cm. A numeração das folhas é sequencial, em três vias para cada número, sendo a 1ª via do estabelecimento fornecedor, a 2ª via do responsável pelo animal e a 3ª via do médico-veterinário prescritor.

■ **Figura 2.7** Notificação de Receita Veterinária C2. O talonário de notificação de receita C2 deve ser feito a expensas do médico-veterinário, em três vias, em papel de cor branca no tamanho 20 × 15 cm, cabendo ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) a distribuição da numeração.

■ **Figura 2.8** Notificação de Receita Veterinária C1, C4 e C5. O talonário de notificação deve ser feito a expensas do médico-veterinário, em três vias, em papel de cor branca no tamanho 20 × 15 cm, cabendo ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) a distribuição da numeração.

■ **Figura 2.9** Notificação de aquisição por médico-veterinário. O talonário de notificação de aquisição deve ser feito a expensas do médico-veterinário, em papel de cor branca no tamanho 20 × 15 cm, em duas vias para cada número, sendo a 1ª via do estabelecimento fornecedor e a 2ª via do médico-veterinário, cabendo ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) a distribuição da numeração.

BIBLIOGRAFIA

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br. Acesso em 1º de agosto de 2016.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico da Anvisa. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em 1º de agosto de 2016.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 79 de 4 de novembro de 2008, que dispõe sobre a inclusão de substâncias na lista C1 "dos anti-inflamatórios não esteroides inibidores seletivos da COX-2".

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 44, de 8 de outubro de 2015, que "Dispõe sobre a atualização do Anexo I, Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998".

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 50, de 25 de setembro de 2014, que "Dispõe sobre as medidas de controle de comercialização, prescrição e dispensação de medicamentos que contenham as substâncias anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências".

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 20, de 5 de maio de 2011, que "Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação".

Brasil. Farmacopeia Brasileira. 5 ed. volume 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. 904 p. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume1.pdf. Acesso em 1º de agosto de 2016.

Brasil. Farmacopeia Brasileira, 5 ed. volume 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. 904 p. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume2.pdf. Acesso em 1º de agosto de 2016.

Brasil. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, 2 ed. rev. 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2012. 224 p. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/arquivos/-2012/FNFB%202_Revisao_2_COFAR_setembro_2012_atual.pdf. Acesso em 1º de agosto de 2016.

Brasil. Vocabulário controlado de formas farmacêuticas, vias de administração e embalagens de medicamentos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2011. 58 p.

Brasil. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Acesso em 1º de agosto de 2016.

Brasil. Lei nº 12.689, de 19 de julho de 2012. Altera o Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, para estabelecer o medicamento genérico de uso veterinário; e dispõe sobre o registro, a aquisição pelo poder público, a prescrição, a fabricação, o regime econômico-fiscal, a distribuição e a dispensação de medicamentos genéricos de uso veterinário, bem como sobre a promoção de programas de desenvolvimento técnico-científico e de incentivo à cooperação técnica para aferição da qualidade e da eficácia de produtos farmacêuticos de uso veterinário.

Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. MAPA. Disponível em: www.agricultura.gov.br. Acesso em 1º de agosto de 2016.

Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. MAPA. Instrução Normativa nº 26, de 09 de julho de 2009, sobre o "Regulamento técnico para a fabricação, o controle de qualidade, a comercialização e o emprego de produtos antimicrobianos de uso veterinário".

Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 55, de 1º de dezembro de 2011. Sobre "Proibir a importação, a produção, a comercialização e o uso de substâncias naturais ou artificiais, com atividades anabolizantes hormonais, para fins de crescimento e ganho de peso em bovinos de abate".

Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa SDA nº 25, de novembro de 2012, que "estabelece os procedimentos para a comercialização das substâncias sujeitas a controle especial, quando destinadas ao uso veterinário, relacionadas no Anexo I desta Instrução Normativa, e dos produtos de uso veterinário que as contenham".

Brasil. Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 (versão republicada – 01/02/1999), que aprova o Regulamento Técnico das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.

Compêndio de produtos veterinários – Sindan. 1 ed. São Paulo. Med Vet. 2013-2014.

Compêndio de produtos veterinários – Sindan. Disponível em: http://www.cpvs.com.br/cpvs/. Acesso em 1º de agosto de 2016.

Spinosa HS. Receituário veterinário. In: Spinosa HS, Palermo-Neto J, Górniak SL. *Medicamentos em animais de produção*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 37-47, 2014.

Vieira FC, Pinheiro VA. *Formulário veterinário farmacêutico*. São Paulo: Pharmabooks, 2004.

SEÇÃO 2

Farmacodinâmica e Farmacocinética

3

Mecanismo de Ação e Relação Dose-Resposta

Jorge Camilo Flório

INTRODUÇÃO

A farmacodinâmica estuda os mecanismos pelos quais um medicamento atua nas funções bioquímicas ou fisiológicas de um organismo vivo. Este ramo da Farmacologia também realiza o estudo quantitativo, isto é, a relação dose-resposta dos efeitos biológicos e terapêuticos dos medicamentos; este conjunto de informações, aliadas aos dados oriundos da farmacocinética, proporciona o conhecimento completo do caminho percorrido pelos medicamentos e seus efeitos no organismo animal.

Os estudos farmacodinâmicos têm primordial importância para o entendimento dos efeitos farmacológicos e adversos causados pelos medicamentos e fornecem informações sobre a forma mais adequada de tratamento das intoxicações causadas por estes agentes.

O conceito de que um medicamento não cria uma função no organismo, apenas modifica uma preexistente, é importante, e coube à humanidade encontrar as substâncias que apresentavam a capacidade de alterar as funções orgânicas e, a partir deste fato, utilizar as mesmas na cura dos desequilíbrios causados pelas diversas patologias.

Cabe ressaltar também que muitas vezes na história da Farmacologia a descoberta de um novo medicamento funcionou como ferramenta para o melhor entendimento sobre funções importantes que ocorrem nos organismos vivos. Para ilustrar esse fato cabe lembrar que, se não existissem na natureza substâncias químicas que mimetizassem o efeito de algumas substâncias endógenas, seria impossível entender o funcionamento de alguns sistemas de neurotransmissão; ilustra tal fato a existência da morfina obtida a partir da *Papaver sonniferum* e a descoberta de substâncias endógenas (endorfinas) que atuam de maneira semelhante a esta no organismo animal.

Considerando o mecanismo de ação, os medicamentos podem ser divididos em dois grandes grupos distintos: os estruturalmente inespecíficos e os estruturalmente específicos.

Os **medicamentos estruturalmente inespecíficos** são aqueles cujo efeito farmacológico não decorre diretamente da estrutura química da molécula agindo em um determinado receptor, mas sim provocando alterações nas propriedades físico-químicas (como grau de ionização, solubilidade, tensão superficial e atividade termodinâmica), acarretando mudanças em mecanismos importantes das funções celulares e levando à desorganização de uma série de processos metabólicos. Os anestésicos gerais inalatórios e os desinfetantes são exemplos característicos deste grupo de medicamentos.

Existem várias teorias sobre o mecanismo de ação dos anestésicos gerais inalatórios, sendo consenso propor correlação positiva entre a lipossolubilidade destas substâncias e a sua potência anestésica. Uma entre as várias teorias que tentam explicar o mecanismo de ação anestésica propõe que o efeito anestésico é

decorrência de acúmulo destas substâncias lipofílicas nas membranas neuronais, o que acarretaria interferência nas funções normais dos neurônios (ver mais detalhes no *Capítulo 10*).

Os desinfetantes apresentam estruturas químicas muito variadas, sem nenhuma relação entre si, porém, provocam reação biológica semelhante e pequenas variações na sua estrutura química não resultam em alterações acentuadas na ação biológica. Estas características indicam alta probabilidade de que o mecanismo de ação deste grupo de substâncias sobre as bactérias esteja associado às alterações físico-químicas que estas substâncias causam na superfície onde são aplicadas.

Os **medicamentos estruturalmente específicos** são aqueles cuja ação biológica decorre essencialmente de sua estrutura química. Eles se ligam a receptores, isto é, macromoléculas existentes no organismo, formando com eles um complexo, o que leva a uma determinada alteração na função celular.

Os vários medicamentos estruturalmente específicos apresentam certas características estruturais em comum, sendo estas fundamentais; pequenas variações nestas estruturas químicas podem resultar em alterações substanciais na atividade farmacológica. Outra característica relevante é que ação farmacológica destes agentes ocorre com concentrações menores do que as necessárias pelos estruturalmente inespecíficos.

RECEPTORES

Ao final do século 19, Langley e Ehrlich iniciaram trabalhos experimentais que alicerçariam todas as teorias para o entendimento de receptores que se desenvolveriam no decorrer do século 20.

Langley, em 1878, estudando os efeitos da atropina e da pilocarpina na secreção salivar, concluiu que deveria existir alguma substância receptora com a qual estas duas substâncias fossem capazes de interagir formando um complexo. O termo **receptor** foi criado para indicar o componente do organismo com o qual o agente químico presumivelmente interagia. Em 1905 esse mesmo pesquisador concluiu que esse componente orgânico era um constituinte celular.

Ehrlich, em 1913, ressaltou a existência da especificidade do medicamento pelo receptor, visto que pequenas modificações nas estruturas químicas dos antiparasitários com os quais trabalhava na época implicavam perda do seu efeito farmacológico.

Clark e Gaddum, na década de 1920, formularam a teoria da ocupação, que correlacionou a intensidade do efeito farmacológico diretamente ao número de receptores ocupados pelo medicamento, sendo esse postulado a base de todos os estudos sobre a relação dose/efeito de um medicamento.

Três características encontradas em alguns grupos de medicamentos reforçaram a hipótese da existência dos receptores:

- **Alta potência**: algumas substâncias atuam, apresentando efeito farmacológico, em concentrações muito baixas, da ordem de 10^{-9} até 10^{-11} M
- **Especificidade química**: isômeros ópticos apresentando diferentes ações farmacológicas
- **Especificidade biológica**: exemplificando, a epinefrina exerce um efeito acentuado sobre o músculo cardíaco, porém apresenta fraca ação sobre o músculo estriado.

Alvo para a ação dos medicamentos

Basicamente, o alvo de ligação de um medicamento no organismo animal são macromoléculas proteicas com a função de: enzimas, moléculas transportadoras, canais iônicos, receptores de neurotransmissores e ácidos nucleicos.

A ligação dos medicamentos aos receptores envolve todos os tipos de interação química conhecidos: as iônicas polares (íon-dipolo ou dipolo-dipolo), as de ponte de hidrogênio, as hidrofóbicas, as de van der Waals e as covalentes. Dependendo do tipo de ligação entre o receptor e o medicamento, a duração do efeito poderá ser fugaz ou prolongada. As ligações do tipo covalente são muito difíceis de se desfazerem, portanto, uma vez estabelecida a ligação medicamento-receptor, esta será irreversível. Um exemplo deste tipo é a ligação dos agentes organofosforados com a enzima acetilcolinesterase (ver detalhes no *Capítulo 6*).

Com frequência, um mesmo receptor pode ligar-se ao medicamento utilizando mais de um tipo de interação química.

O conhecimento das características dos receptores farmacológicos e suas funções no organismo tem levado ao desenvolvimento de medicamentos cada vez mais específicos e com menores efeitos colaterais.

Enzimas

Vários medicamentos exercem seu efeito farmacológico por meio da interação com enzimas, atuando principalmente como inibidores destas. Como exemplos, podem-se citar a neostigmina inibindo reversivelmente a enzima acetilcolinesterase, o ácido acetilsalicílico inibindo a ciclo-oxigenase, a trimetoprima inibindo a di-hidrofolato-redutase, entre tantos outros exemplos.

Um medicamento também pode sofrer alterações em sua estrutura química provocadas pela interação com determinadas enzimas, transformando-se em produto anormal, que acarreta a desorganização de determinada via metabólica. Como exemplo, tem-se o agente anti-hipertensivo, metil-DOPA, que apresenta estrutura semelhante ao substrato precursor da norepinefrina a DOPA (ácido di-hidroxifenilacético); a metil-DOPA, ao sofrer descarboxilação pela DOPA-descarboxilase, transformando-se em metilnorepinefrina, substitui a norepinefrina nos depósitos sinápticos, reduzindo o tônus nervoso simpático.

Moléculas transportadoras

Alguns medicamentos exercem sua ação farmacológica interferindo com as proteínas transportadoras, responsáveis pelo carreamento de várias substâncias para o interior das células, como por exemplo, glicose, aminoácidos, íons e neurotransmissores.

Estas proteínas transportadoras contêm locais de reconhecimento que as torna específicas para identificar e transportar moléculas para o interior do citoplasma celular. Esses locais de captação são alvo da ação de alguns medicamentos, cuja função é bloquear o sistema de transporte. Nesse grupo de medicamentos incluem-se a cocaína (impedindo a captação das catecolaminas), a reserpina (impedindo a captação da norepinefrina pela vesícula sináptica) e os glicosídios cardíacos (inibindo a bomba de Na^+/K^+ ATPase do músculo cardíaco).

Receptores celulares

Dentre os receptores farmacológicos, há um grupo de proteínas celulares, cuja função no organismo é atuar como receptores de substâncias endógenas como os hormônios, neurotransmissores e autacoides. A função desses receptores fisiológicos está ligada à transmissão de uma mensagem, quer de forma direta (via canal iônico existente nas membranas plasmáticas), ou indireta (via um segundo mensageiro, que acarretará mudanças bioquímicas em células-alvo). Esses mecanismos de transmissão, muitas vezes complexos, funcionam como integradores de informações extracelulares.

Os receptores estão associados a diferentes velocidades para a ocorrência de efeitos celulares. Estes podem ser rápidos, em milissegundos, como os da neurotransmissão colinérgica, ou lentos, como os produzidos pelos diferentes hormônios, levando horas; existem aqueles intermediários, como os das catecolaminas, que levam segundos (Figura 3.1).

Os receptores para neurotransmissores de efeito rápido (milissegundos) estão acoplados diretamente a um canal iônico, como, por exemplo, o receptor colinérgico nicotínico, o receptor GABAérgico ou ainda aos receptores glutamatérgicos (chamados receptores inotrópicos). Para estes grupos de receptores, os canais iônicos se alteram quando da ligação do neurotransmissor ao receptor, o que provoca aumento de permeabilidade da membrana celular a íons específicos, levando, portanto, a uma mudança do potencial elétrico das membranas celulares e da composição iônica intracelular (Figura 3.1 A).

Os receptores com velocidade de efeito intermediária funcionam de forma mais complexa. Assim, quando captados os sinais extracelulares, estes são transmitidos intracelularmente através de segundos mensageiros ou moléculas de informação que vão desencadear respostas celulares a este estímulo; estes receptores são também chamados de metabotrópicos (Figura 3.1 B).

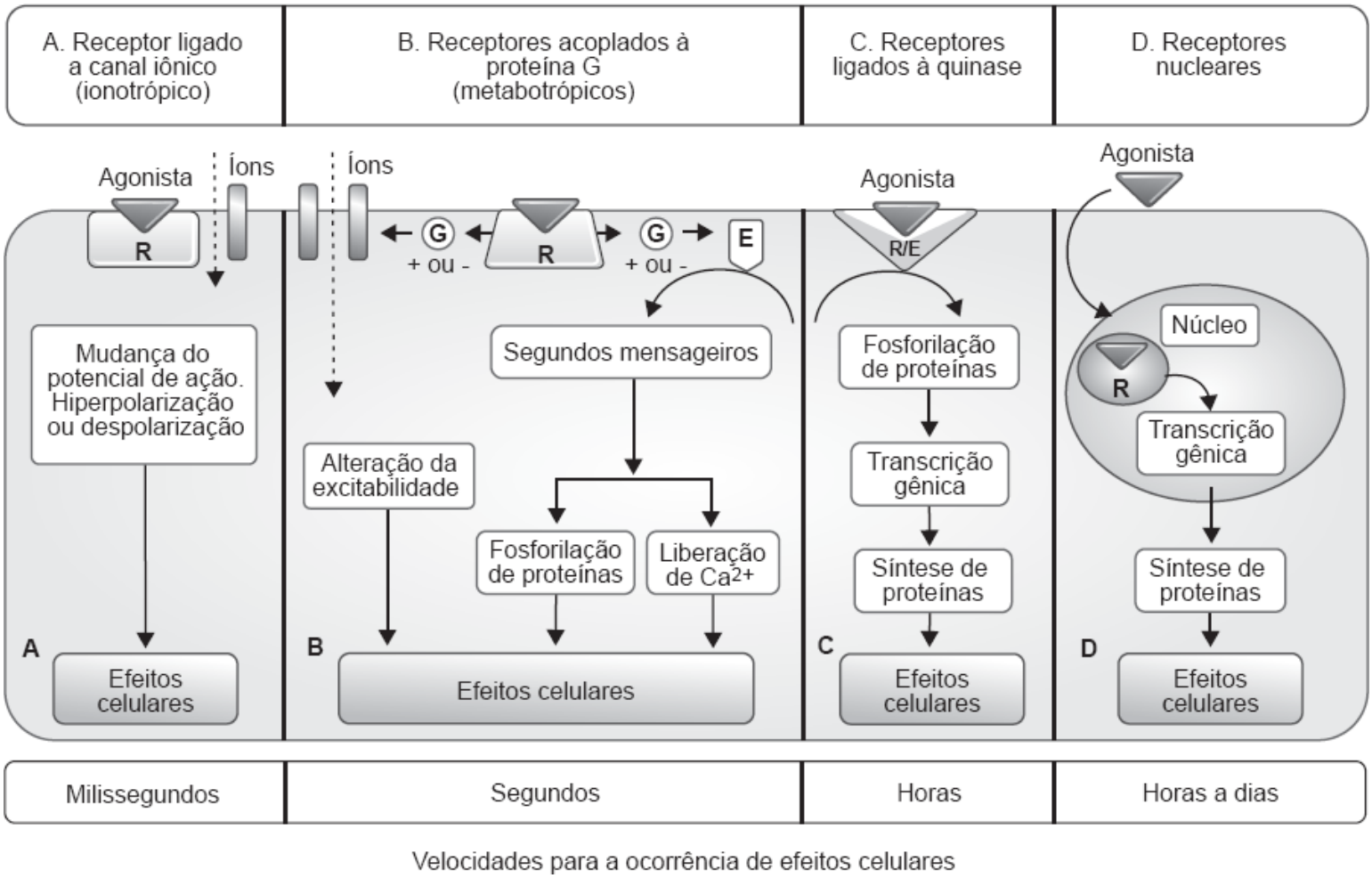
Há também sistemas de transmissão multirregulados que envolvem vários segundos mensageiros relacionados com inúmeras alterações celulares que levam horas e até dias para ocorrerem (Figura 3.1 C e D).

A seguir são apresentados alguns dos mecanismos utilizados pelo organismo para modulação das funções celulares, nos quais grande parte dos medicamentos age para causar seu efeito farmacológico.

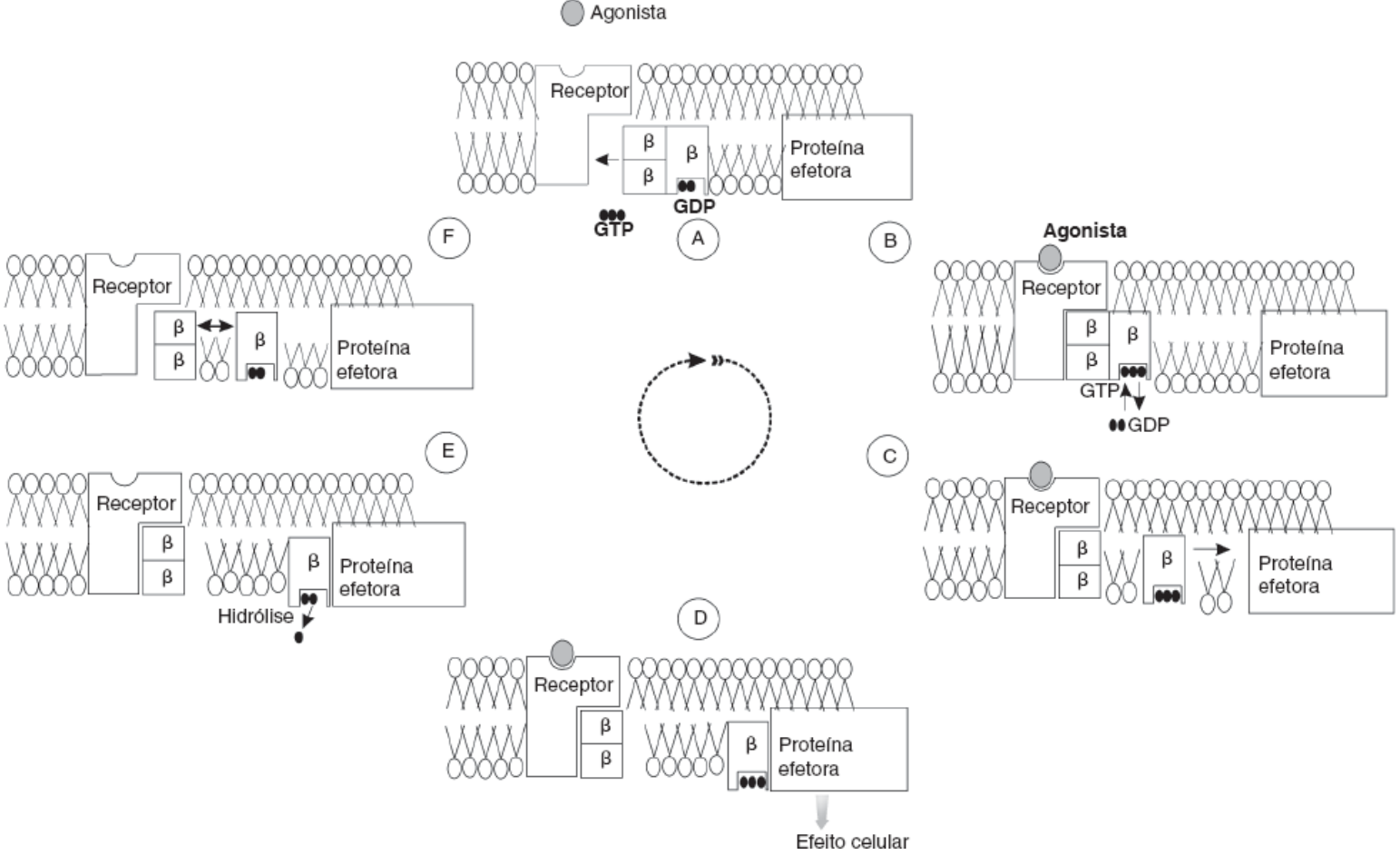
Receptores ligados à proteína G

A família dos receptores acoplados à proteína G representa a maioria dos receptores conhecidos na atualidade (Figura 3.1 B). As proteínas G são os mensageiros entre os receptores e as enzimas responsáveis pelas mudanças no interior das células. Estas proteínas são compostas de três subunidades, estando uma delas associada ao trifosfato de guanosina (GTP), de onde advém a nominação G destas proteínas.

A proteína G (Figura 3.2) é constituída de três subunidades, denominadas α, β e γ (complexo αβγ), sendo que a porção β e γ não se dissociam (Figura 3.2 A). Todas as três subunidades estão ancoradas na membrana citoplasmática, porém, podem deslocar-se livremente no plano da membrana. Quando o receptor é ocupado por uma molécula do agonista ocorre uma alteração conformacional no receptor, fazendo com que este adquira alta afinidade pelo complexo-αβγ (Figura 3.2 B). A ligação do complexo αβγ com o receptor provoca à dissociação do nucleotídio difosfato de guanina (GDP) ligado à porção α; este por sua vez é substituído pelo trifosfato de guanina (GTP) que causa a dissociação do trímero da proteína G, liberando a subunidade α-GTP ativada (Figura 3.2 C). A porção α-GTP ativada se desloca na membrana e pode atuar sobre várias enzimas e canais iônicos (proteína efetora), causando o consequente efeito celular (Figura 3.2 D). O processo é concluído quando o GTP é hidrolisado a GDP, pela GTPase da subunidade α (Figura 3.2 E). O α-GDP resultante dissocia-se então da proteína efetora e une-se novamente às subunidades βγ (Figura 3.2 F), completando o ciclo.



■ **Figura 3.1** Tipos de receptores farmacológicos. R: receptor; G: proteína G; E: enzima.



■ **Figura 3.2** Representação esquemática da ativação da proteína G. **A.** Subunidades αβγ que constituem a proteína G estão ancoradas na membrana citoplasmática, porém podem deslocar-se livremente no plano da membrana. **B.** Quando o receptor é ocupado por uma molécula do agonista, ocorre alteração conformacional no receptor, fazendo com que este adquira alta afinidade pelo complexo αβγ. **C.** A ligação do complexo αβγ com o receptor provoca a dissociação do nucleotídio difosfato de guanina (*GDP*) ligado à porção α; este por sua vez é substituído pelo trifosfato de guanina (*GTP*), que causa a dissociação do trímero da proteína G, liberando a subunidade α-GTP ativada. **D.** A porção α-GTP ativada se desloca na membrana e pode atuar sobre várias enzimas e canais iônicos (proteína efetora), causando o consequente efeito celular. **E.** O processo é concluído quando o GTP é hidrolisado a GDP, pela GTPase da subunidade α. **F.** O α-GDP resultante dissocia-se então da proteína efetora e une-se novamente às subunidades βγ, completando o ciclo.

Atualmente se conhecem vários tipos de proteína G:

- **Gs**: estimulante (*stimulation*) dos receptores da adenilato-ciclase
- **Gi**: inibidora (*inhibition*) dos receptores da adenilato-ciclase
- **Go**: relacionada aos canais iônicos
- **Gq**: ativadora da fosfolipase C.

A proteína G atua nos sistemas (ver Figura 3.3):

- Adenilato-ciclase/3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP)
- Guanilato-ciclase/3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP)
- Fosfolipase C/fosfato de inositol/diacilglicerol
- Fosfolipase A_2/ácido araquidônico/eicosanoides
- Na regulação de canais iônicos.

Sistema adenilato-ciclase/cAMP

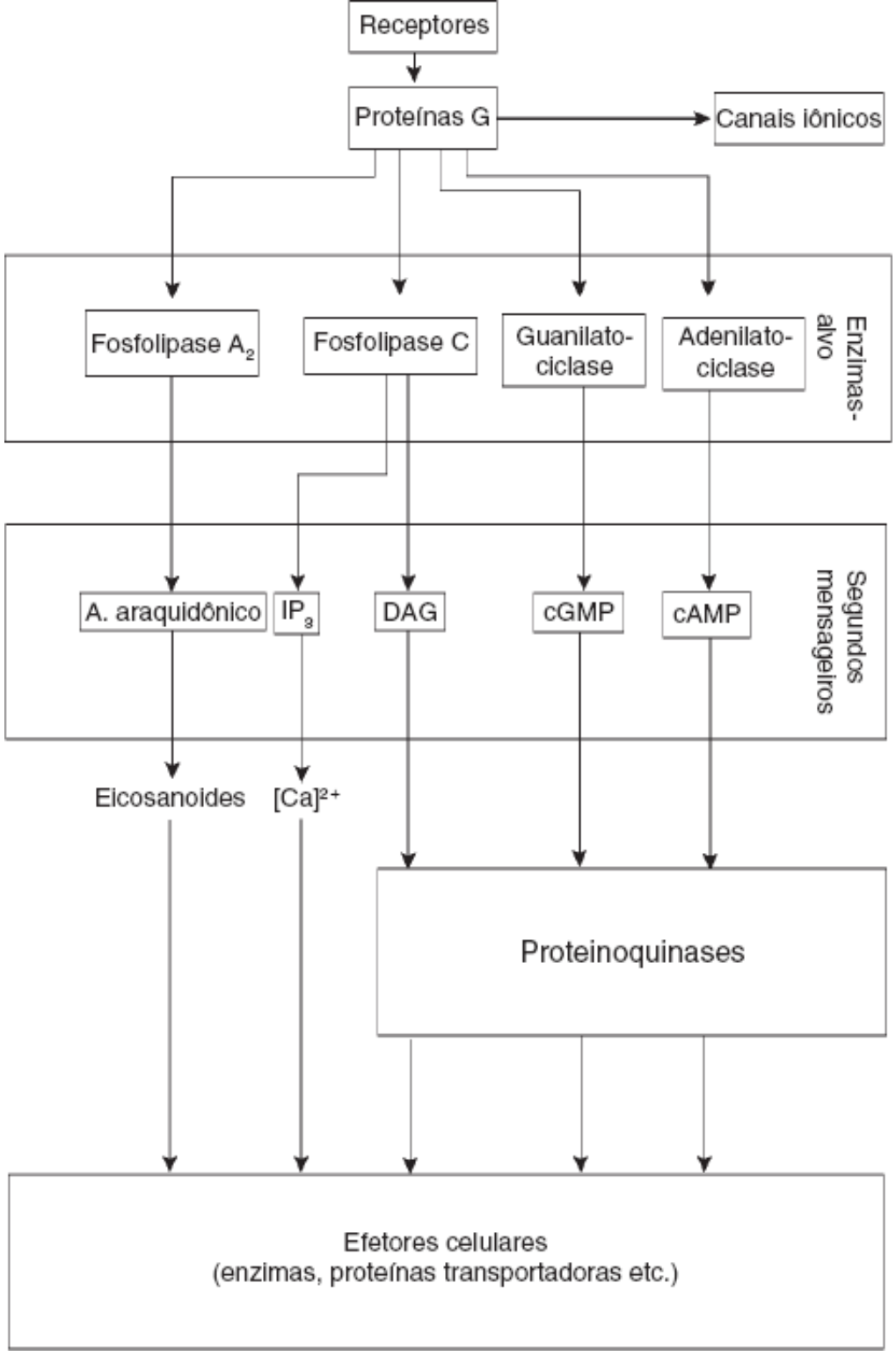
Uma proteína denominada Gs é ativada após a ligação do neurotransmissor ao seu respectivo receptor e esta estimulará a enzima adenilato-ciclase a produzir, a partir do trifosfato de adenosina (ATP), cAMP, que é considerado como um dos segundos mensageiros.

Os efeitos reguladores do cAMP na função celular são muito variados, incluem enzimas que participam no metabolismo energético, divisão celular, diferenciação celular etc. Porém, o mecanismo comum que acarreta esses efeitos celulares está associado à ativação de várias proteinoquinases dependentes do cAMP. Estas quinases são responsáveis pela fosforilação de resíduos de serina e treonina nas diferentes proteínas que apresentam importante papel no metabolismo celular, o que leva, consequentemente, à regulação dessas funções.

Os dois tipos de proteína G relacionados com o sistema da adenilato-ciclase são Gs e Gi que produzem, respectivamente, estimulação com aumento nos níveis de cAMP e inibição da enzima adenilato-ciclase com redução dos níveis de cAMP.

Sistema guanilato-ciclase/cGMP

Similar ao que ocorre como o cAMP, o cGMP tem papel importante como segundo mensageiro em eventos celularesdiversos (ativação de proteinoquinases, fosfodiesterases de nucleotídios cíclicos, canais iônicos) ligados principalmente aos efeitos do óxido nítrico na contração de músculos lisos ou ainda na migração e adesão de macrófagos.



■ **Figura 3.3** Representação esquemática da atuação da proteína G nos segundos mensageiros e nos efetores celulares.

Sistema fosfolipase e fosfato de inositol

Este sistema de transmissão é multirregulador e envolve vários segundos mensageiros relacionados com inúmeras alterações celulares determinadas pela ativação de diferentes receptores. Após a ligação do agonista ao seu receptor, um fosfolipídio de membrana, o fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP_2), é hidrolisado pela fosfolipase C de membrana ativada pela proteína Gq em dois compostos: o inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) e o diacilglicerol (DAG).

O IP_3 apresenta grande hidrossolubilidade e alcança o citoplasma, agindo em receptores de membrana localizados no retículo endoplasmático, promovendo a liberação para o citoplasma de íons Ca^{++} pertencentes às reservas intracelulares. Estes íons é que, posteriormente, produzem os efeitos celulares.

O aumento na concentração de Ca^{++} intracelular livre em resposta à ampla variedade de agonistas é, talvez, a via mais importante de produção de efeitos celulares. As ações do íon Ca^{++} dependem da capacidade deste íon em regular a função de várias enzimas, proteínas contráteis e canais iônicos. Em vários casos, a calmodulina, que é uma proteína de ligação do Ca^{++}, atua como intermediária, através da qual é mediada a ação desse íon com as diferentes enzimas.

O DAG, por ser lipossolúvel, permanece no interior da membrana onde foi originado, ativando, neste local, a proteinoquinase C, por meio do aumento da afinidade desta aos íons Ca^{++}. A proteinoquinase C ativada, por sua vez, causa a fosforilação de diferentes proteínas intracelulares, levando aos efeitos fisiológicos ou farmacológicos.

Os efeitos fisiológicos atribuídos à ativação da proteinoquinase C são muito variados como, por exemplo, a liberação de hormônios de várias glândulas endócrinas, aumento ou redução da liberação de neurotransmissor e da excitabilidade neuronal (canais de cálcio e potássio), contração ou relaxamento de músculos lisos. A fosforilação proteica parece ser um mecanismo básico, por meio do qual vários mediadores fisiológicos e medicamentos produzem seus efeitos.

A ação do DAG também pode ocorrer de forma indireta; este funcionando como precursor do ácido araquidônico que, por sua vez origina as prostagladinas, prostaciclinas, leucotrienos e eicosanoides que funcionam como ativadores da guanilato-ciclase, elevando os níveis de cGMP citosólico.

Sistema fosfolipase A_2/ácido araquidônico/eicosanoides

A ativação da fosfolipase A_2, mediada pela ligação do agonista com o receptor e a proteína G, leva à produção de eicosanoides, a partir do ácido araquidônico, e parece ser basicamente semelhante à ativação da fosfolipase C. A função do ácido araquidônico e de seu metabólito nos eventos intracelulares é bastante complexa, incluindo alteração da abertura de canais iônicos ligados ao potássio, estabelecendo comunicação entre as células e também funcionando como hormônios locais.

Regulação de canais iônicos

Receptores acoplados à proteína Go também parecem controlar a função de canais iônicos por mecanismos diretos, sem o envolvimento de segundos mensageiros como o cAMP e o cGMP ou o IP_3. Parece que a proteína Go interage diretamente com o canal iônico, alterando a permeabilidade do mesmo aos diferentes íons.

Receptores não ligados à proteína G

Receptores ligados à tirosinoquinase

Esses receptores estão ligados à ação de vários fatores de crescimento e de hormônios como a insulina. Seu mecanismo de ação é complexo e pouco conhecido. Até o momento parece que operam via quinases que se autofosforilam; após a ligação agonista-receptor, estas fosforilações promovem a ativação de enzimas, acarretando mudanças celulares (Figura 3.1 C).

Receptores que regulam a transcrição de DNA

Hormônios esteroides e tireoidianos se utilizam destes receptores para a produção de respostas celulares, como a transcrição de genes selecionados que produzem proteínasespecíficas. Estes receptores, diferentes dos anteriores, encontram-se no interior da célula como um constituinte solúvel do citosol ou do núcleo, apresentando capacidade de ligar-se com grande afinidade à cromatina nuclear (Figura 3.1 D).

Este tipo de receptor constitui-se de proteínas que, ao se ligarem ao hormônio, sofrem alteração constitucional que expõe um sítio de ligação com alta afinidade a determinadas regiões do DNA nuclear, conhecidas como regiões hormônio-responsivas. Logo após esta ligação verifica-se aumento na atividade da RNA polimerase e na produção de RNA mensageiro, com a resposta fisiológica final acarretando síntese de proteínas que leva aos efeitos celulares, em resposta à ligação do hormônio ao seu receptor específico; este processo ocorre em um período que varia de horas a dias.

RELAÇÃO DOSE-RESPOSTA

Para o melhor entendimento sobre a interação medicamento-receptor é necessário quantificar a concentração de um determinado medicamento e o efeito biológico que ele causa.

Para a grande maioria das substâncias com efeito farmacológico, a intensidade de efeito produzido pelo medicamento em geral depende da quantidade administrada; pode-se, portanto, expressar esta relação em termos de curva dose-resposta.

Esta correlação entre a concentração de medicamento e seu efeito biológico pode ser adaptada ao estudo de receptores, uma vez que, segundo as teorias de Clark e Gaddun, a resposta farmacológica é diretamente proporcional ao número de receptores com os quais este agente efetivamente interage e que o efeito máximo é alcançado quando todos os receptores estão ocupados.

O termo **agonista**, em Farmacologia, indica que uma determinada substância, ao ligar-se ao receptor, ativa-o, acarretando efeito farmacológico; em oposição, o termo **antagonismo** refere-se a uma substância que, ao combinar-se com o receptor, não o ativa.

A primeira etapa, quando da ligação a receptores específicos e da formação de um complexo medicamento-receptor, que é reversível, é governada pela Lei de Ação das Massas, segundo a qual, "a uma dada temperatura, a velocidade da reação química é diretamente proporcional às massas ativas dos reagentes."

Adaptando esta lei à teoria dos receptores tem-se:

$$(M) + (R) \underset{K_2}{\overset{K_1}{\rightleftarrows}} (MR)$$

Em que (M): medicamento; (R): receptor; (MR): complexo medicamento-receptor; K_1: velocidade de ligação medicamento-receptor; K_2: velocidade de dissipação.

Quando $K_1 = K_2$ tem-se:

$$K_1 (M) (R) = K_2 (MR), \text{ logo:}$$

$$\frac{K_1}{K_2} = \frac{(MR)}{(M)\times(R)} \text{ ou } \frac{K_2}{K_1} = \frac{(M)\times(R)}{(MR)}$$

Neste caso, a velocidade da ligação medicamento-receptor é diretamente proporcional ao número de receptores e à concentração do medicamento. Desta forma, a ligação medicamento-receptor se assemelha à cinética da ação enzimática dada pela equação de Michaelis-Menten, sendo K_1/K_2 definido como K_A, que representa a constante de associação, e K_D ou K_2/K_1 como constante de dissociação.

Construindo-se uma curva colocando-se na abscissa a concentração de medicamento e na ordenada o percentual de efeito, a concentração de medicamento que produz 50% do efeito máximo (EC_{50}) tem o mesmo valor de K_D; portanto, segundo a teoria de Clark, pode-se definir K_D como a concentração de um medicamento que ocupa 50% dos receptores, sendo esta medida utilizada para determinar a afinidade entre o receptor e o medicamento.

A equação de Michaelis-Menten pode ser traduzida como:

$$E = \frac{E_{máx} \times C}{C + EC_{50}}$$

Em que E: % de efeito observado; C: concentração do medicamento; $E_{máx}$: resposta máxima que pode ser produzido pelo medicamento; EC_{50}: concentração de medicamento que produz 50% do efeito máximo.

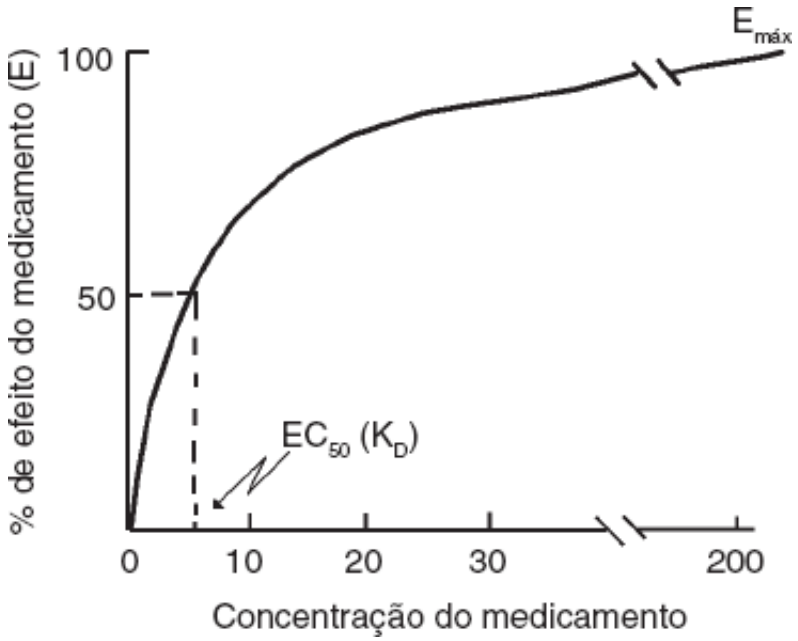
A representação gráfica desta equação, tendo percentual de efeito na ordenada e concentração de medicamento na abscissa, resulta em uma curva hiperbólica típica (Figura 3.4).

Os valores de concentração do medicamento, quando transformados em escala logarítmica, isto é, log da concentração, transformam a hipérbole em uma sigmoide, que apresenta na sua parte central um segmento de reta onde é calculado, com maior precisão, o valor da EC_{50}, como ilustrado na Figura 3.5.

Estes mesmos dados podem ainda ser transformados em uma representação gráfica proposta por Lineweaver-Burk, o duplo recíproco, em que se tem:

$$\frac{1}{E} = \frac{EC_{50}}{E_{máx}} + \frac{1}{E_{máx}}$$

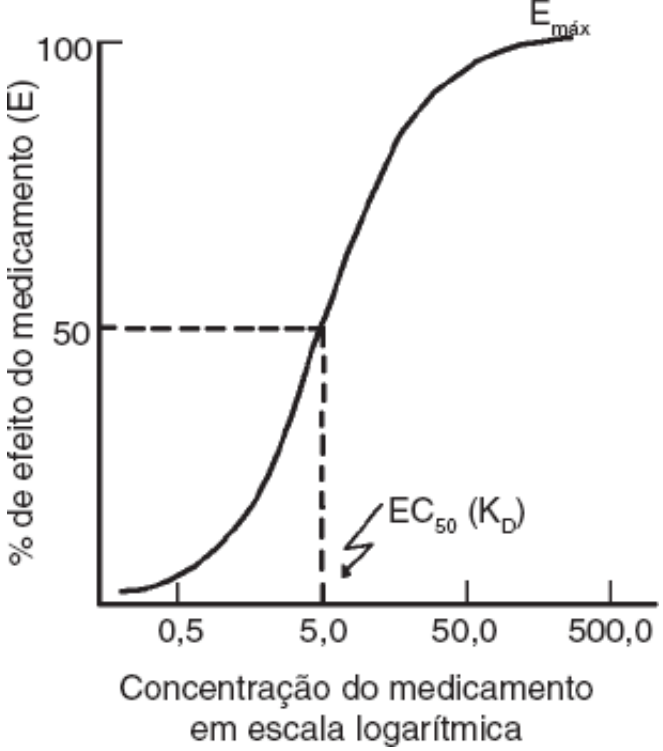
A representação gráfica desta equação é uma reta (Figura 3.6.) que intercepta o eixo Y em $1/E_{máx}$ e que tem uma inclinação igual a $EC_{50}/E_{máx}$. A extrapolação dessa linha para a abscissa indica o $-1/EC_{50}$ ou ainda $-1/K_D$, portanto os valores de $E_{máx}$ e K_D são mais facilmente conseguidos a partir deste tipo de representação gráfica.



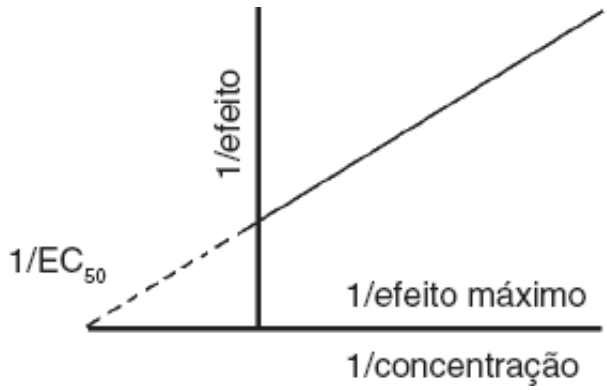
■ **Figura 3.4** Concentração de um medicamento *versus* percentual (%) de efeito do medicamento.

Estes três tipos de representação gráfica são utilizados em Farmacologia para obtenção de dados sobre a potência, a eficácia e o mecanismo de ação dos medicamentos que estão sendo estudados.

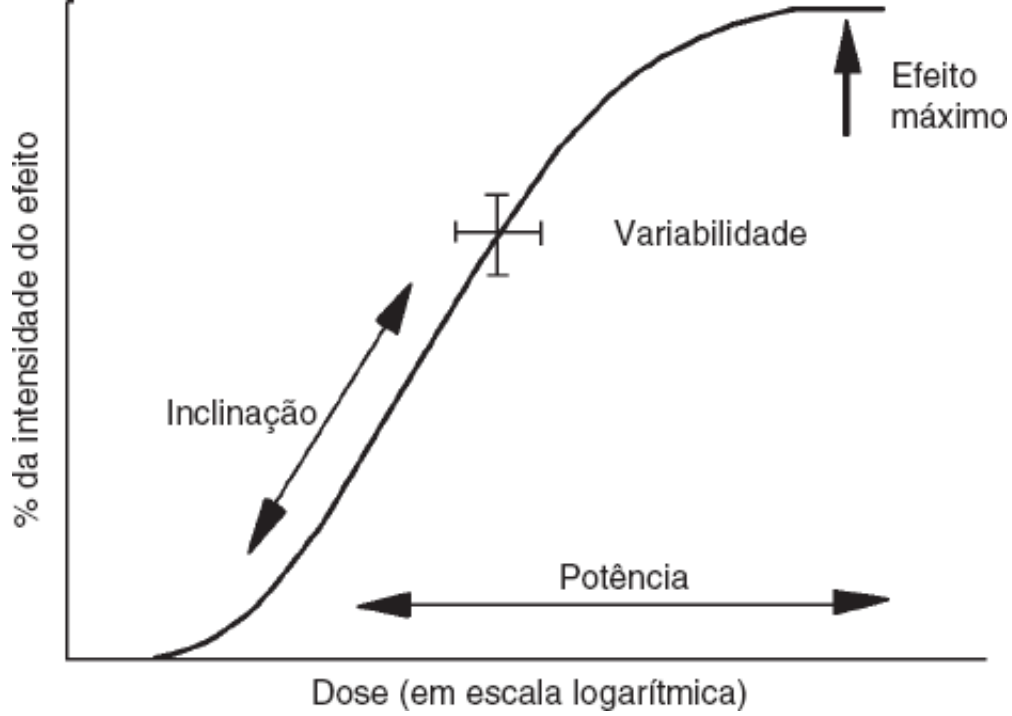
A Figura 3.7 ilustra a curva intensidade de efeito *versus* e log da concentração do medicamento.



■ **Figura 3.5** Concentração de medicamento em escala logarítmica *versus* percentual (%) de efeito provocado pelo mesmo.



■ **Figura 3.6** Gráfico duplo recíproco da dependência da concentração do efeito de um medicamento.



■ **Figura 3.7** Curva representando a relação entre a dose em escala logarítmica *versus* intensidade de efeito em percentual (%).

Potência

A potência de um medicamento está representada ao longo do eixo da concentração ou dose, isto é, quanto menor a concentração ou dose do medicamento necessária para desencadear determinado efeito (seja este mensurado *in vivo* ou *in vitro*), mais potente é este medicamento.

A potência *in vivo*, isto é, a dose administrada a um animal íntegro, sofre influência dos parâmetros farmacocinéticos como absorção, distribuição, biotransformação e excreção do medicamento, e parâmetros farmacodinâmicos, como a capacidade inerente de um medicamento de combinar-se com seus respectivos receptores. *In vitro*, as influências se restringem à capacidade do medicamento de se combinar com seus respectivos receptores.

Embora o conhecimento da potência de um medicamento seja importante, este não é fundamental para sua escolha. Assim, faz pouca diferença se a dose eficaz é da ordem de µg ou mg; desde que esta seja administrada na concentração correta.

A potência não está necessariamente relacionada com nenhuma outra característica do medicamento, portanto, é falsa a afirmação de que um medicamento mais potente é clinicamente superior quando comparado a outro menos potente.

Medicamentos muito pouco potentes apresentam como desvantagem a necessidade de doses muito elevadas, o que muitas vezes torna incômoda sua administração. Por outro lado, medicamentos extremamente potentes devem ser manipulados com mais cuidado, podendo acarretar intoxicações.

Eficácia máxima

Os termos efeito máximo e eficácia máxima ou simplesmente eficácia se equivalem, sendo estes determinados por propriedades inerentes à ligação medicamento-receptor e ilustrados como um platô na curva dose-resposta (Figura 3.7).

Na prática, os fatores que limitam a eficácia de um medicamento são normalmente o aparecimento de efeitos colaterais, isto é, um determinado agente terapêutico pode ser bastante eficaz para o tratamento de uma enfermidade, porém a dose necessária para se alcançar o efeito máximo (que é o desejado) é a mesma dose que acarreta efeitos tóxicos indesejáveis. Por exemplo, comparando-se a eficácia de anti-inflamatórios e hipnoanalgésicos, os primeiros são eficazes apenas para dores de intensidade leve e moderada, enquanto o

segundo grupo é eficaz para todos os tipos de dores; no entanto, o segundo grupo de medicamentos apresenta uma gama de efeitos colaterais muito mais relevantes do que a dos anti-inflamatórios, podendo levar ao quadro de intoxicação grave com muito mais facilidade.

Não existe, na grande maioria das vezes, correlação entre eficácia e potência, sendo parâmetros independentes um do outro.

Inclinação

A inclinação da curva dose/efeito reflete o mecanismo de ação de um agente terapêutico, bem como sua ligação com o receptor. Pode-se, portanto, afirmar que medicamentos com mesmo mecanismo de ação não apresentam entre si diferenças significativas na inclinação de suas respectivas curvas e que a existência de diferenças entre a inclinação das curvas de dois ou mais medicamentos indica que eles têm mecanismos de ação diversos.

Grande inclinação da curva dose/resposta indica também que pequenas variações na dose levam a grandes variações na intensidade do efeito.

Variação biológica

Em qualquer população, há indivíduos que apresentam variabilidade na intensidade da resposta a determinado medicamento, uma vez que nem todos os indivíduos respondem com a mesma magnitude de resposta. Esta variação é representada como o limite de confiança da curva.

CURVAS DOSE-RESPOSTAS QUANTAIS

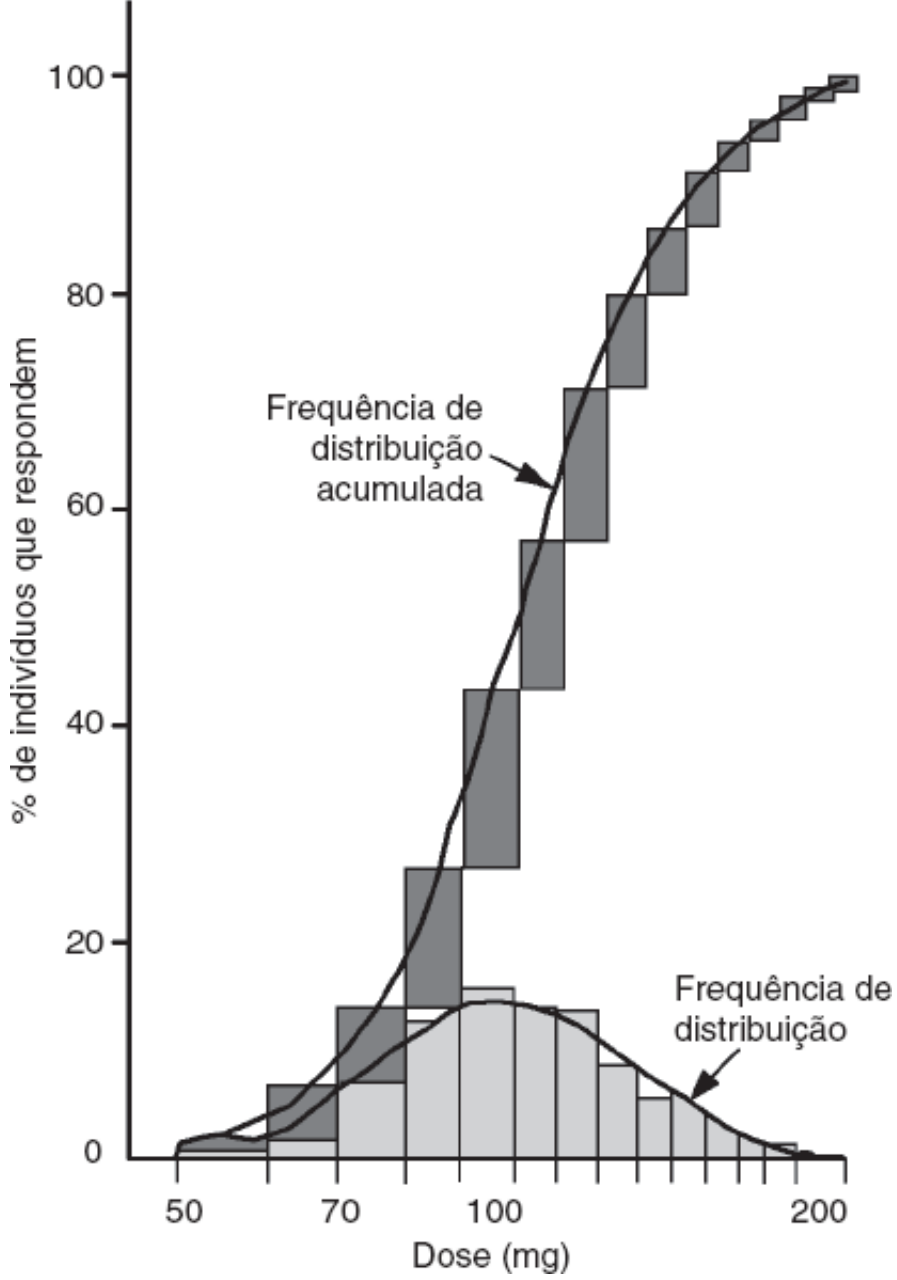
As curvas descritas até aqui são do tipo gradual, isto é, aumentando-se a dose, aumenta-se o efeito; estas apresentam algumas limitações na sua aplicação em tomadas de decisões clínicas. Para efeitos quantais como, por exemplo, convulsão ou morte, nas quais prepondera a dupla "tudo ou nada", a melhor forma de representação são as curvas de frequência acumulada *versus* o log da dose (Figura 3.8). A escolha de qual efeito quantal será preferível pode ser avaliada na importância clínica deste efeito ou pela segurança dos pacientes experimentais que participarão do experimento. Exemplificando: remissão ou não de cefaleia em humanos, após uso de determinado analgésico, ou controle de crises convulsivas de animais pelo uso de determinado agente anticonvulsivante.

Para a maioria dos medicamentos, as doses necessárias para produzir um efeito quantal específico em indivíduos apresentam uma curva de variação gaussiana quando colocadas em uma figura de distribuição de frequência *versus* log da dose. Quando essas respostas são somadas, a frequência de distribuição cumulativa resultante constitui uma curva dose/efeito quantal da porcentagem de indivíduos (Figura 3.8).

Esta curva tem a forma de uma sigmoide, sendo utilizada para determinar a dose efetiva mediana ou dose efetiva 50% (DE_{50}), isto é, a dose necessária para que 50% dos indivíduos apresentem determinado efeito quantal. Se esse efeito for tóxico particular em 50% dos animais, a dose passa a ser a dose tóxica mediana ou dose tóxica 50% (DT_{50}); se o efeito tóxico for morte do animal, a mesma será identificada como dose letal mediana ou dose letal 50% (DL_{50}).

Com os valores obtidos nessas curvas, é possível estabelecer, para um determinado efeito quantal específico, a potência de vários medicamentos e obter informações a respeito da margem de segurança na utilização desses medicamentos.

Essas curvas permitem também que se relacione a dose para o aparecimento de um efeito desejado com a dose necessária para produzir um efeito indesejado; esta correlação é chamada de **índice terapêutico** (IT) ou **margem de segurança**, sendo calculada pela divisão entre a concentração farmacológica plasmática média efetiva (DE_{50}) e a concentração plasmática na qual se iniciam os efeitos tóxicos (dose tóxica 1% – DT1). Alguns autores também calculam o IT dividindo a DT_{50} pela DE_{50} (para detalhes, ver *Capítulo 4*).



■ **Figura 3.8** Curvas de distribuição de frequência e quantal do log da dose *versus* percentual (%) de indivíduos que apresentam determinado efeito.

EFEITOS ANORMAIS AOS MEDICAMENTOS

Alguns indivíduos apresentam reações exacerbadas, reduzidas ou mesmo diferentes a determinados medicamentos. Assim, tem-se:

- **Hiper-reativo**: indivíduos que apresentam respostas a doses baixas de determinado medicamento que não causam efeitos na grande maioria da população
- **Hiporreativo**: em oposição ao hiper-reativo, este termo identifica os indivíduos que necessitam de doses maiores do que as normalmente utilizadas pela população para desencadear determinado efeito farmacológico
- **Tolerância**: a hiporreatividade pode ser denominada também de tolerância, indicando que a baixa sensibilidade em questão resulta de uma exposição prévia ao medicamento, o qual causa alterações farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas, promovendo, com o decorrer do tempo, uma resposta farmacológica menor. A tolerância causada por alterações farmacocinéticas pode ser observada quando há exposição prolongada ao anticonvulsivante fenobarbital sódico; este induz o aumento na síntese das enzimas do sistema microssomal hepático que biotransforma este medicamento, diminuindo seu efeito farmacológico.

A tolerância causada por alterações farmacodinâmicas pode ser exemplificada pela diminuição na resposta farmacológica à morfina ocorrida pelo uso prolongado deste hipnoanalgésico, que tem como consequência redução da resposta em função da ligação dos agonistas endógenos e/ou exógenos aos receptores da endorfina

- **Taquifilaxia ou dessensibilização**: são expressões sinônimas utilizadas para descrever a hiporreatividade que se desenvolve em alguns minutos e não em vários dias ou semanas, como necessário para a ocorrência da tolerância. Este fenômeno envolve diferentes mecanismos, como alteração de receptores acoplados diretamente aos canais tônicos
- **Idiossincrasias ou efeito incomum**: representam o aparecimento de um efeito não esperado após uso de um medicamento e que ocorre em pequena porcentagem dos indivíduos
- **Supersensibilidade**: termo utilizado para referir-se a aumento do efeito de um medicamento, sendo este causado pela elevação da sensibilidade de receptores sinápticos e que normalmente ocorre após bloqueio prolongado de receptores sinápticos ou ainda por denervação
- **Hipersensibilidade**: este termo deve restringir-se somente aos fenômenos causados pelas reações alérgicas que têm como explicação a ligação antígeno-anticorpo, com consequente liberação de histamina. Não deve se confundir supersensibilidade com hipersensibilidade.

Mecanismos envolvidos no fenômeno de tolerância ou dessensibilização aos medicamentos

A partir da década de 1940 vários autores pesquisaram os fenômenos vinculados à regulação de receptores, sendo que os primeiros estudos sobre supersensibilidade e denervação foram realizados por Canon em 1946 e, posteriormente, Emellin em 1961, que observaram os efeitos da denervação sobre a resposta dos receptores aos agonistas farmacológicos. Em 1962, Jaffe estudou o efeito do uso prolongado do anticonvulsivante fenobarbital sódico sobre os mecanismos envolvendo tolerância, que foi definida como efeitos farmacológicos gradualmente diminuídos com o uso de doses repetidas de alguns medicamentos.

O estudo sobre a regulação de receptores farmacológicos, após uso prolongado de determinados medicamentos, tem importância no entendimento de fenômenos que envolvem a tolerância e o desenvolvimento de supersensibilidade de receptores farmacológicos, e que podem acarretar insucesso no tratamento de doenças crônicas que necessitam de medicação continuada.

Os mecanismos que acarretam tolerância envolvem, na maioria das vezes: (a) alteração no número ou função dos receptores farmacológicos; (b) perda de receptores; (c) depleção dos mediadores; e (d) adaptação fisiológica.

A exposição prolongada a substâncias químicas agonistas pode acarretar diminuição gradativa no número de receptores expressos na superfície celular. Este processo é denominado também de regulação para baixo (*down regulation*), dessensibilização ou infrarregulação.

Esta dessensibilização pode ocorrer em receptores diretamente acoplados a canais iônicos ou receptores acoplados a segundos mensageiros. Tem-se como exemplo de dessensibilização ligada a canais iônicos a tolerância causada pela exposição ao álcool em receptores ionotróficos do tipo NMDA (n-metil-d-aspartato); estes receptores são ativados pelo aminoácido glutamato, sendo o álcool capaz de reduzir em 50% a estimulação dos mesmos ao neurotransmissor. Estas mudanças na sensibilidade dos receptores iônicos parecem contribuir de forma marcante no risco de desenvolvimento do alcoolismo em seres humanos.

Uma segunda forma de dessensibilização ocorre por desacoplamento entre o receptor e as proteínas G; um exemplo deste tipo de dessensibilização é a tolerância eliciada pelo uso prolongado de opioides. Nesta situação, a ligação do agonista ao receptor acarreta fosforilação de resíduos de aminoácidos presentes no receptor; isso leva ao aumento da afinidade destes com a proteína β-arrestina, presente no citoplasma. Essa interação resulta em desacoplamento da sinalização eliciada pela proteína G, tendo como consequência a diminuição da produção do segundo mensageiro cAMP, e, portanto, mudança na resposta celular.

A diminuição no número de receptores também é relevante no desenvolvimento da tolerância a determinados medicamentos; esta diminuição ocorre por internalização dos receptores, isto é, a endocitose, que

é ativada após o desacoplamento da proteína G com o receptor. Este processo também está presente na tolerância a derivados opioides.

A dessensibilização pode ser também causada por depleção de mediadores químicos, importantes para o funcionamento neuronal. Um exemplo deste tipo de evento é ilustrado pelo efeito da tiramina sobre a liberação de epinefrina pela adrenal, fenômeno este classificado como taquifilaxia, isto é, tolerância que se desenvolve de forma rápida como já comentado anteriormente.

Quanto à tolerância acarretada por aumento na biotransformação do medicamento, já foi anteriormente exemplificado em relação ao uso contínuo do fenobarbital sódico, que leva ao fenômeno de indução das enzimas citocrômicas hepáticas.

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

Muitas vezes faz-se necessária a utilização concomitante de mais de um medicamento, podendo ocorrer modificação do efeito de ambos ou de um deles quando associados. As interações dos medicamentos podem levar a aumento ou diminuição dos efeitos dos mesmos: sinergismo ou antagonismo. Neste capítulo são apresentados os conceitos farmacológicos de sinergismo e antagonismo e no *Capítulo 63* são exemplificadas situações de interação medicamentosa de interesse em Medicina Veterinária.

Sinergismo

Denomina-se sinergismo o efeito de dois medicamentos ocorrendo na mesma direção. Este pode ser:

- **Sinergismo por adição ou apenas adição**: o efeito combinado de dois ou mais medicamentos é igual à soma dos efeitos isolados de cada um deles. Este tipo de sinergismo é utilizado com fins terapêuticos, por exemplo, na associação de diferentes sulfas visando manter o mesmo efeito, com a vantagem de reduzir o risco de cristalúria sulfonamidínica, resultante da precipitação de altas concentrações destes agentes terapêuticos em urinas ácidas (ver detalhes no *Capítulo 35*)
- **Sinergismo por potenciação ou apenas potenciação**: o efeito combinado de dois ou mais medicamentos é maior do que a soma dos efeitos isolados. Neste tipo de sinergismo é comum que as duas substâncias não atuem pelo mesmo mecanismo de ação. Neste caso, uma das substâncias potencializa a outra por interferir na sua biotransformação, distribuição ou excreção. Muitas vezes o agente potencializador, por si só, não apresenta efeito marcante; é o caso do butóxido de piperonila que não apresenta efeito farmacológico, mas que, associado aos praguicidas do grupo dos piretroides confere a estes maior potência antiparasitária.

Antagonismo

A interação de dois medicamentos pode levar também a diminuição ou anulação completa dos efeitos de um deles. O antagonismo pode ser: farmacológico e não farmacológico, como ilustrado pela Figura 3.9.

Antagonismo farmacológico

O antagonismo farmacológico pode ser de dois tipos: competitivo e não competitivo. Ocorre antagonismo farmacológico competitivo quando há competição do agonista e do antagonista pelo mesmo receptor, e o antagonista impede ou dificulta a formação do complexo agonista-receptor. O antagonismo farmacológico não competitivo ocorre quando há ligação com sítio alostérico presente no receptor ou bloqueio em algum ponto da cadeia de eventos desencadeada pela ligação do agonista ao receptor.

Antagonismo farmacológico competitivo

O antagonismo farmacológico competitivo pode ser classificado em: pleno (ou total) reversível, parcial reversível ou irreversível (Figura 3.9).

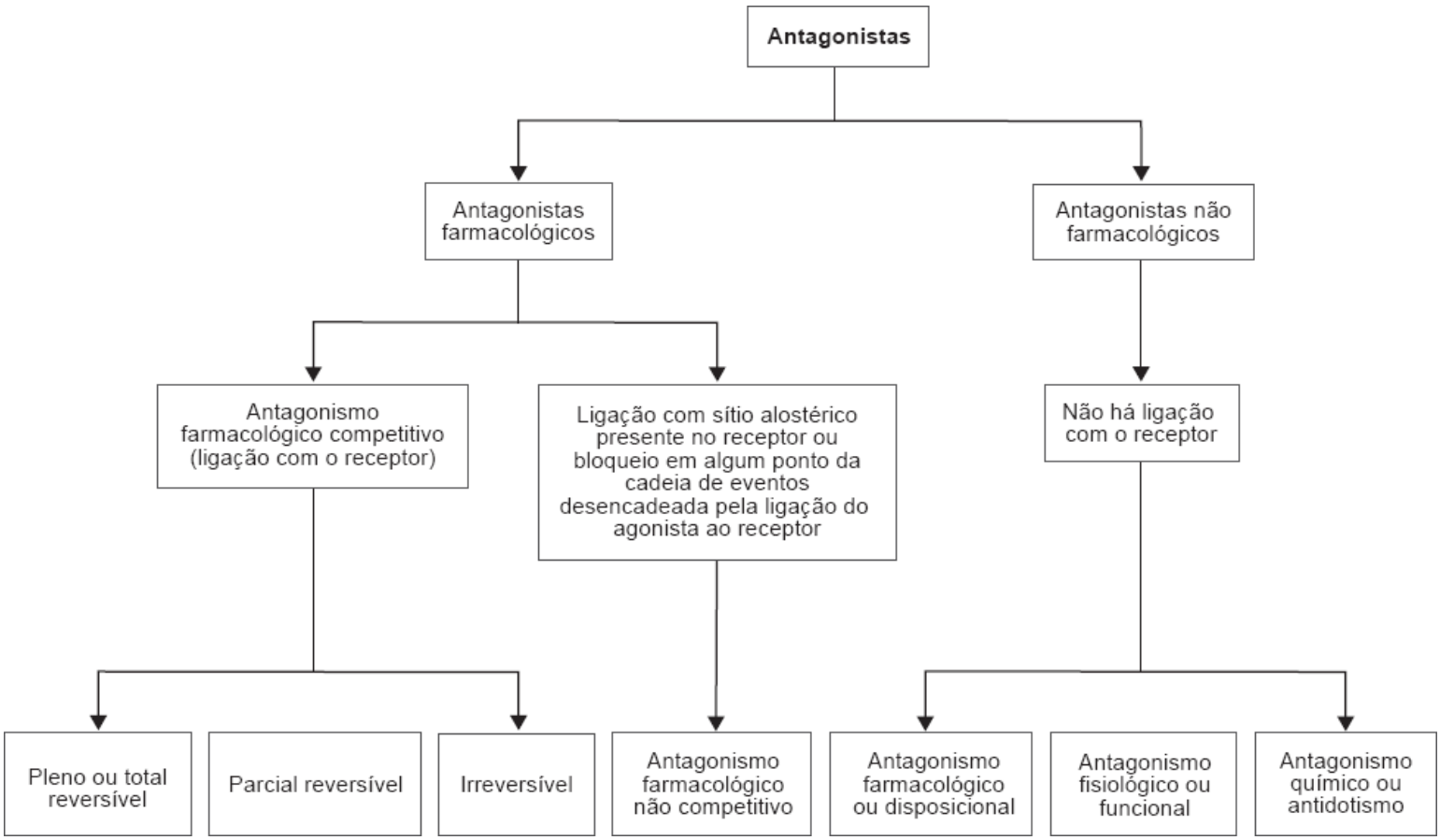
Antagonismo farmacológico competitivo pleno reversível

Neste tipo, o antagonista compete com o agonista pelos mesmos locais receptores, formando com o mesmo um

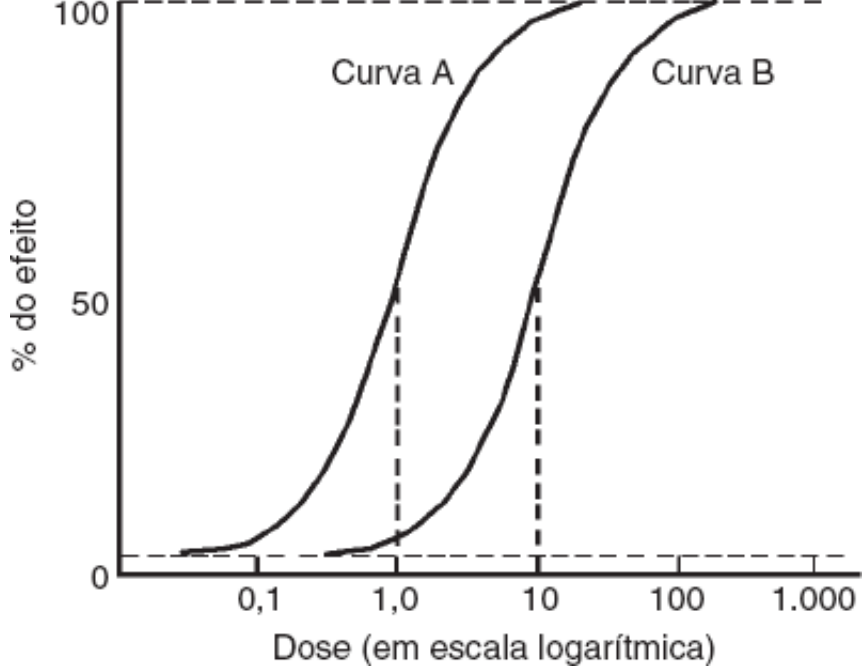
complexo inativo. Desta forma, é respeitada a lei da ação das massas, isto é, aumentando-se a quantidade do agonista, na presença de um antagonista, o primeiro desloca o segundo do receptor. A Figura 3.10 ilustra esta situação; no eixo y tem-se contração de músculo liso *versus* log doses de acetilcolina no eixo x. Na curva A tem-se apenas acetilcolina causando contração do músculo liso e na curva B tem-se acetilcolina causando também contração do músculo liso, porém na presença de atropina, que é um antagonista da acetilcolina em receptores colinérgicos do tipo muscarínico. Pode-se verificar que as curvas são paralelas, o efeito máximo para as duas situações experimentais é igual e a única diferença está na potência, uma vez que na situação B é necessária maior quantidade do agonista para se alcançar o efeito máximo.

Antagonismo farmacológico competitivo parcial reversível

Este tipo de antagonismo representa uma situação particular de antagonismo farmacológico competitivo, com a diferença que os dois medicamentos utilizados são agonistas, porém com diferentes capacidades de desencadear efeitos farmacológicos, isto é, com diferentes atividades intrínsecas. Portanto, o agonista menos eficaz nesta situação experimental atua como antagonista parcial do agonista principal.



■ **Figura 3.9** Classificação dos diferentes tipos de antagonistas farmacológicos e não farmacológicos.



■ **Figura 3.10** Curvas hiperbólicas da concentração do agonista (*curva A*) e do mesmo agonista na presença de um antagonista competitivo reversível (*curva B*).

Antagonismo farmacológico competitivo irreversível

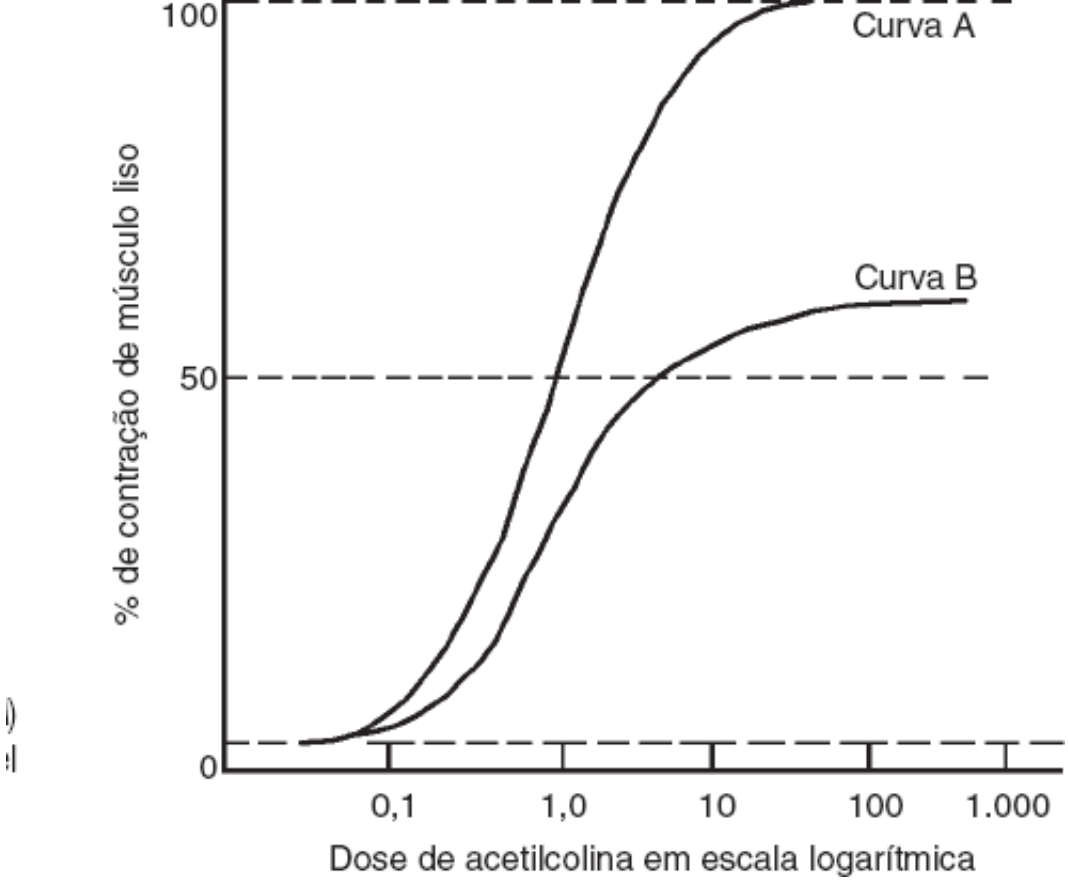
Este antagonismo ocorre quando o antagonista se dissocia muito lentamente ou não se dissocia, dos receptores. Portanto, mesmo aumentando a concentração do agonista na presença do antagonista, não é possível alcançar o efeito máximo. O exemplo deste tipo de antagonismo é observado com os compostos organofosforados, inibindo de forma irreversível a acetilcolinesterase, enzima que degrada a acetilcolina.

Antagonismo farmacológico não competitivo

No antagonismo farmacológico não competitivo, o antagonista bloqueia algum ponto importante da cadeia de eventos que levaria à resposta desencadeada pelo agonista. Esta alteração ocorre por influência da atuação do antagonista não competitivo em um local alostérico diferente do local de ligação do agonista; portanto, não é possível desfazer o bloqueio quando se aumenta a concentração do agonista. A Figura 3.11 ilustra tal situação; no eixo y tem-se a contração de músculo liso uterino *versus* concentração de acetilcolina no eixo x. A curva A representa a contração do músculo liso na presença apenas da acetilcolina, e a curva B, a contração do músculo liso na presença um bloqueador de canal de Ca^{++}, que impede o influxo deste íon^{+} através da membrana celular, e assim bloqueia, de forma inespecífica, a contração do músculo liso, produzida por diversos agonistas. Neste caso, a curva concentração-efeito do agonista na presença do antagonista não se desloca paralelamente, porém ocorre mudança na inclinação da curva, acompanhada da diminuição no efeito máximo (ver detalhes sobre o uso de bloqueadores de canais de cálcio como tocolíticos no *Capítulo 31*).

Antagonismo não farmacológico

No antagonismo não farmacológico não há o envolvimento direto do antagonista com um receptor; pode ser classificadoem: farmacocinético (ou disposicional), fisiológico (ou funcional) e químico (ou antidodismo) – Figura 3.9.



■ **Figura 3.11** Curvas hiperbólicas da concentração do agonista (*curva A*) e do mesmo agonista na presença de um antagonista não competitivo (*curva B*).

Antagonismo farmacocinético ou disposicional

Neste tipo de antagonismo, uma substância química (medicamento) reduz efetivamente a concentração plasmática de outra administrada a um animal. Esta redução pode ocorrer por vários motivos, exemplificados a seguir:

- A velocidade de biotransformação do medicamento pode estar aumentada, por exemplo, devido à utilização prolongada do anticonvulsivante fenobarbital sódico, que induz aceleração da biotransformação de corticosteroides e de benzodiazepínicos e, portanto, reduz a atividade destes medicamentos quando associados ao fenobarbital
- A velocidade de absorção ou a quantidade do medicamento ativo no trato gastrintestinal pode estar reduzida, por exemplo, devido à administração oral concomitante de carvão ativado, que tem grande capacidade de adsorver diferentes substâncias químicas
- A velocidade de excreção renal pode estar aumentada, por exemplo, devido ao uso de bicarbonato de sódio, que aumenta o pH urinário e, consequentemente, também a excreção urinária de medicamento de caráter ácido, como ácido acetilsalicílico.

Antagonismo fisiológico ou funcional

Este tipo de antagonismo ocorre quando os dois agonistas interagem em sistemas de receptores independentes, porém produzindo efeitos opostos que se anulam. Por exemplo, a norepinefrina é potente em elevar a pressão arterial por produzir vasoconstrição periférica; este efeito é abolido pela histamina, que é potente em reduzir a pressão arterial por produzir vasodilatação. Portanto, estas duas substâncias atuam como antagonistas fisiológicos, uma vez que estas agem sobre sistemas fisiológicos independentes para produzir ações que se equilibram.

Antagonismo químico ou antidotismo

Neste tipo de antagonismo, as duas substâncias não reagem com os receptores do organismo, mas sim reagem quimicamente, em solução, entre si se antagonizando. Um exemplo são os quelantes de metais utilizados no tratamento de intoxicações por metais pesados, como o arsênio ou o chumbo.

BIBLIOGRAFIA

Agnati, L.F.; Ferre, S.; Fuxe K. Molecular mechanisms and therapeutical implications of intramembrane receptor/receptor. Interaction among heptahelical receptors with examples from the striatopallidal GABA neurons. *Phamacological Reviews*, v. 55, p. 509-550, 2003.

Bourne, H.R.; von Zastrow, M. Receptores de fármacos e farmacodinâmica. In: Katzung, B.G. *Farmacologia básica e clínica*. 10. Ed. São Paulo: McGraw-Hill; 2007. p. 11-30.

Conn M.P.; Janovick, A. Drug development and the cellular quality control system. *Trens in Pharmacological Sciences*, v. 30, n. 5, p. 228-230, 2009.

Dopico, A.; Lovinger, D.M. Acute alcohol action and desensitization of ligand-gated íon channels. *Pharmacological Reviews*, v. 61, p. 98-114, 2009.

Fabbro, D.; Cowan-Jacob, S.W.; Moebitz, H. Ten things you should know about protein quinases: *IUPHAR Review 14 Br J Pharmacol*., v. 172, n. 11, p. 2675-2700, 2015.

Karunarathne, A.W.K.; O'Neill, P.R.; Martinez-Espinosa, P.L.; Kalyanaraman, V.; Gautam, N. All G protein bc complexes are capable of translocation on receptor activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 421, p. 605-611, 2012.

Katritch, V.; Cherezov, V.; Steven, R.C. Diversity and modularity of G protein-coupled receptor structures *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 33, n. 1, p. 17-27, 2012.

Kieffer B.L.; Evans, C.J. Opioid receptors: from binding sites to visible molecules *in vivo*. *Neuropharmacology*, v. 56, p. 205-212, 2009.

Koch, T.; Hollt, V. Role of receptor internalization in opioid tolerance and dependence. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 117, p. 199-206, 2008.

Lemmon, M.A.; Schlessinger, J. Cell signaling by receptor tyrosine quinases. *Cell*, v. 141, p. 1117-1134, 2010.

Littleton, J. Receptor regulation as a unitary mechanism for drug tolerance and physical dependence – not quite as simple as it seemed. *Addictin*, v. 96, p. 87-101, 2001.

Picciotto, M.R.; Nii, A.; Addy, M.; Yann. S.; Brunzell, D.H. It is not "either/or": Activation and desensibilization of nicotinic acetylcholine receptos both contribute to behaviors related to nicotine addiction and mood. *Progress in Neurobiology*, v. 84, p. 329-342, 2008.

Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M.; Moore, P.K. Princípios Gerais. In: *Farmacologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004. p. 7-73.

Tsao, P.M.; von Zastrow, M. Downregulation of G protein-coupled receptors current opinion. *Neurobiology*, v. 10, p. 365-369, 2000.

van Kopen, C.J.; Kaiser, B. Regulation of muscarinic acetycholine receptor signaling. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 98, p. 197-220, 2003.

4

Farmacocinética

Jorge Camilo Flório | Altamir Benedito de Sousa | Silvana Lima Górniak

INTRODUÇÃO

A farmacocinética é o estudo do movimento de uma substância química, em particular de um medicamento no interior de um organismo vivo, ou seja, é o estudo dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção. Para que todos estes processos ocorram e para que um medicamento exerça seu efeito em um determinado local de ação no interior de um organismo vivo, é necessário que esse medicamento, após a dissolução da forma farmacêutica, consiga atravessar as barreiras celulares e alcance o seu local de ação (biofase). A Figura 4.1 possibilita a visualização desses processos.

ABSORÇÃO DE MEDICAMENTOS

Em Farmacologia, define-se como absorção uma série de processos pelos quais uma substância externa a um ser vivo nele penetre sem lesão traumática, chegando até o sangue. Portanto, para que um determinado medicamento seja absorvido é necessário que ele atravesse as diversas membranas biológicas, como o epitélio gastrintestinal, o endotélio vascular e, também, as membranas plasmáticas. Nestes fenômenos são de vital importância a constituição das membranas celulares, o pH do meio, o pK do medicamento e o transporte transmembrana.

Influência do pH na polaridade de medicamentos

Os medicamentos, na sua maioria, são compostos orgânicos com propriedades de ácidos fracos ou bases fracas e, portanto, em solução aquosa se apresentam parcialmente ionizados. A proporção entre a parte ionizada e a não ionizada de um medicamento será determinada pelo pH do meio onde ele se encontra dissolvido e da constante de dissociação do medicamento.

Para cálculo da proporção entre a forma ionizada e não ionizada de um medicamento em um determinado pH, deve-se usar a equação de Henderson-Hasselbalch em que se define:

$$HA \rightarrow A^- + H^+$$

Em que HA: um ácido orgânico fraco na forma molecular; A^- e H^+: um ácido orgânico na forma dissociada.

Quando esta reação alcança o equilíbrio, tem-se a constante de dissociação expressa como:

$$K = [A^-] \times [H^+]/[HA]$$

Em que $[A^-]$ $[H^+]$ indica a concentração da forma ionizada e [HA] a concentração da forma não ionizada.

Rearranjando a equação:

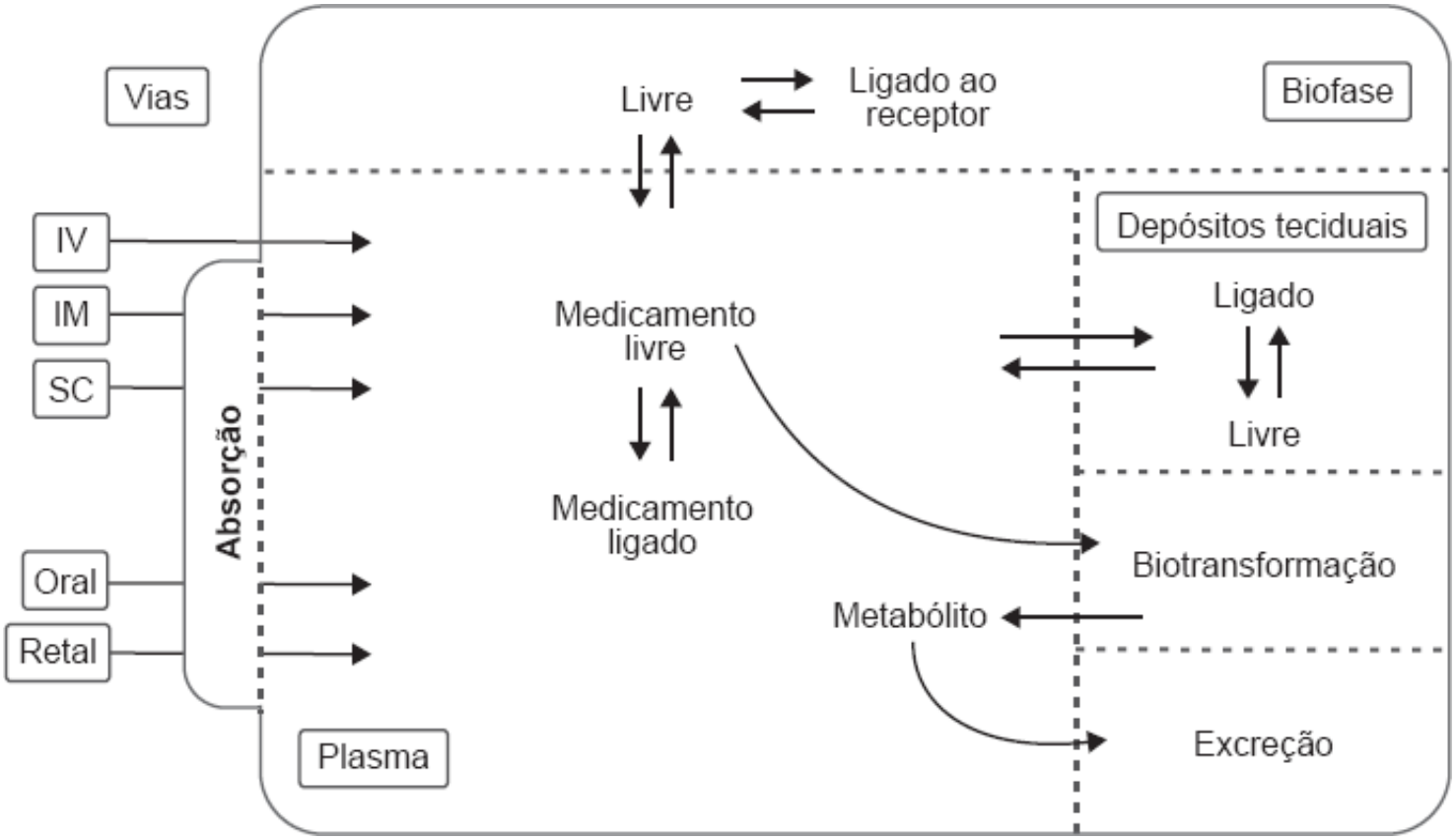
$$[HA] \times K = [A^-] \times [H^+]$$
$$[HA] = [A^-] \times [H^+]/K$$
$$[HA]/[A^-] = [H^+]/K$$

Transformando-se em logaritmo, que é a melhor forma de trabalhar com concentração hidrogeniônica $[H^+]$, cuja grandeza é exponencial, tem-se:

$$\log[HA]/[A^-] = \log[H^+] - \log[K]$$

A constante de dissociação iônica, isto é, K, pode ser representada na forma de logaritmo negativo (– log [K]), que passa a ser chamada de pK, na qual a letra p representa logaritmo negativo na base 10, similar ao p utilizado para representação dos valores do pH. Logo, substituindo – log [K] por pK, tem-se:

$$\log[HA]/[A^-] = \log[H^+] + pK$$
$$\log[HA]/[A^-] - \log[H^+] = pK$$



■ **Figura 4.1** Caminho farmacocinético percorrido por um medicamento no interior do organismo. IV: via intravenosa; IM: via intramuscular; SC: via subcutânea.

E como $[H^+]$ é a concentração hidrogeniônica, substitui-se este valor pelo logaritmo negativo (– log $[H^+]$) que representa pH, obtendo-se:

$$\log([HA]/[A^-]) = pK - pH$$
$$\log([HA]/[A^-]) + pH = pK$$

Rearranjando-se mais uma vez a equação e substituindo [HA] por forma não ionizada (NI) e $[A^-]$ por forma ionizada (I) tem-se:

■ Para ácidos fracos:

$$pH - pK = \log(I/NI)$$

- Para bases fracas:

$$pH - pK = \log(NI/I)$$

Quando o pH de uma solução aquosa contendo um ácido fraco ou uma base fraca estiver ajustado de modo que metade de um determinado medicamento (*i. e.*, que tenha características de ácido ou base fraca) exista nesta solução na forma não ionizada e metade ionizada, este pH representa a constante de dissociação (constante de ionização) ou pK de uma substância química. Portanto, nesta situação as duas espécies químicas (ionizada e não ionizada) aparecem na proporção 1:1, isto é, para cada mol dissolvido em uma solução aquosa, 50% encontram-se na forma ionizada e 50% na forma não ionizada.

Cabe lembrar que a constante de ionização varia dependendo da substância química. O Quadro 4.1 ilustra este fato, mostrando a constante de ionização de alguns ácidos fracos e bases fracas utilizadas como medicamento.

Mudanças nos valores de pH da solução alteram profundamente a proporção entre a forma ionizada e não ionizada de medicamentos dissolvidos neste meio. Por exemplo, quando o pH de uma solução é ajustado para uma unidade abaixo do pK de uma determinada substância química nela dissolvida, somente 9% de um ácido fraco serão encontrados na sua forma ionizada. Para uma base fraca, uma unidade de pH abaixo do pK desta substância resultará em 91% da forma ionizada desta base fraca para 9% na forma não ionizada.

QUADRO 4.1 Constantes de ionização (pK) de diferentes medicamentos utilizados na clínica veterinária.

Ácidos fracos	pK	Bases fracas	pK
Ácido salicílico	3,0	Atropina	9,7
Ampicilina	2,5	Codeína	8,2
Ácido acetilsalicílico	3,5	Diazepam	3,0
Fenobarbital	7,4	Efedrina	9,6
Fenitoína	8,3	Terbutalina	10,1
Furosemida	3,9	Morfina	7,9
Ibuprofeno	4,4	Escopolamina	8,1
Teofilina	8,8		
Varfarina	5,0		

Exemplificando: uma substância química classificada como ácido fraco, cujo valor de pK é de 4,4, dissolvido em pH 1,4, valor este similar aos encontrados no estômago de animais monogástricos, resulta:

$$pH - pK = \log(I/NI)$$

Em que pH representa o valor de pH no qual a substância química esta dissolvida; pK é o valor expresso em pH no qual a proporção entre a forma não ionizada e ionizada da molécula é 1:1; I é a concentração da molécula na forma ionizada; NI é a concentração da molécula na forma não ionizada.

Substituindo, tem-se:

$$1,4 - 4,4 = \log(I/NI)$$
$$-3,0 = \log(I/NI)$$
$$10^{-3} = (I/NI)$$
$$1/1.000 = (I/NI)$$

Assim, nesta solução, para cada molécula na forma ionizada (I), há 1.000 na forma não ionizada (NI).

No plasma, cujo pH é de 7,4, tem-se:

$$7{,}4 - 4{,}4 = \log(I/NI)$$
$$3 = \log(I/NI)$$
$$10^3 = (I/NI)$$
$$1.000/1 = (I/NI)$$

Assim, para cada molécula não ionizada (NI) no plasma, há 1.000 na forma ionizada (I).

Para uma base fraca (p. ex., anilina) com pK = 4,4 e dissolvida no estômago de animais monogástricos, cujo pH é de 1,4, tem-se:

$$pH - pK = \log(NI/I) \text{ para base}$$
$$1{,}4 - 4{,}4 = \log(NI/I)$$
$$-3{,}0 = \log(NI/I)$$
$$10^{-3} = (I/NI)$$
$$1/1.000 = (NI/I)$$

Assim, no estômago de monogástricos, para cada molécula não ionizada (NI) há 1.000 na forma ionizada (I).

No plasma cujo pH é 7,4 tem-se:

$$7{,}4 - 4{,}4 = \log (NI/I)$$
$$\log 3{,}0 = (NI/I)$$
$$1.000 = (NI/I)$$

Para cada molécula ionizada (I) no plasma há 1.000 na forma não ionizada (NI).

Cabe lembrar que não necessariamente uma base tem pK acima de 7 ou que um ácido fraco tem pK abaixo de 7,0. Exemplo disto são os barbitúricos, que, sendo ácidos fracos, têm pK acima de 7,0, e a anilina, que é classificada como base fraca, tem um pK por volta de 4,4.

A parte não ionizada das moléculas de um medicamento tem característica menos polar e mais lipossolúvel que a parte ionizada. Como as membranas celulares dos organismos vivos são predominantemente lipídicas, a parte não ionizada, isto é, lipossolúvel, do ácido ou da base fraca é mais facilmente absorvida.

Conclui-se, portanto, que as cargas de elétrons existentes na molécula de um medicamento têm primordial importância na determinação da velocidade de sua absorção através das membranas celulares e das barreiras tissulares.

É possível classificar quase todas as substâncias químicas utilizadas com fins terapêuticos em três categorias:

- Substância química sem carga, ou seja, apolar
- Ácidos orgânicos
- Aminas orgânicas.

Substâncias químicas sem carga não sofrem influência do pH do meio em que estão dissolvidas, mantendo-se sempre apolares. Essas substâncias atravessam qualquer membrana biológica, tanto as da pele como as do estômago ou do intestino.

Para o grupo dos ácidos orgânicos, o pH do meio é o fator que determina a velocidade da absorção destas substâncias. Exemplificando, para aqueles com características de ácidos orgânicos fracos (AH) tem-se:

$$AH \rightleftarrows A^- + H^+$$

Ou ainda:

$$R\text{-}COOH \rightleftarrows R\text{-}COO^- + H^+$$

Protonado Não protonado

Em pH ácido, a concentração hidrogeniônica da solução é alta, e os ácidos orgânicos dissolvidos neste meio estão protonados, isto é, na sua forma molecular, sem carga, portanto lipossolúveis. Desse modo, eles atravessam facilmente as membranas biológicas do estômago e são absorvidos pelo organismo. Em geral, ácidos fracos são mais bem absorvidos no estômago que no intestino.

Na grande maioria das vezes, os medicamentos classificados como bases fracas apresentam em sua estrutura moléculas que contêm aminas, as quais podem ser classificadas em primárias, secundárias, terciárias ou quaternárias, na dependência do número de radicas carbônicos (representados por R no Quadro 4.2). Cada uma destas três primeiras formas (primária, secundária e terciária) pode ligar um próton reversivelmente aos elétrons não compartilhados. Alguns medicamentos apresentam ainda uma quarta ligação carbono-nitrogênio, constituindo as aminas quaternárias. Neste último caso, a amina permanece carregada e não tem elétrons não compartilhados para ligar um próton reversivelmente. Por conseguinte, as aminas primárias, secundárias e terciárias podem sofrer protonação reversível e variar a sua lipossolubilidade de acordo com o pH; porém, as aminas quaternárias estão sempre na forma carregada e pouco lipossolúvel.

Para medicamentos que contêm em sua estrutura um grupamento do tipo amina (primária, secundária ou terciária) com nitrogênio protonável, ou seja, uma base fraca (BH), tem-se:

$$B + H^+ \rightleftarrows BH^+$$

Forma molecular Forma protonada

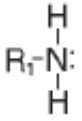
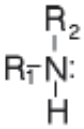
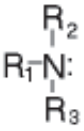
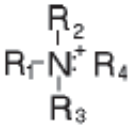
Ou

$$(R)_3 - N + H^+ \rightleftarrows (R)_3 - NH^+$$

Em um meio contendo poucos prótons, como acontece no fluido encontrado no duodeno de animais monogástricos (pH de 6,5 a 7,6), a amina não será protonada e não terá carga **($R–NH_2$)**. Essa forma sem carga da amina é suficientemente apolar para transpor as barreiras celulares e ser absorvida no duodeno.

Esta mesma amina, quando em meio rico em prótons, como aquele encontrado no suco estomacal, permanece na sua forma protonada (**$R–NH_3^+$**), isto é, como amina que apresenta carga e, portanto, perde sua lipossolubilidade, não consegue atravessar as membranas biológicas e, assim, não é absorvida.

QUADRO 4.2 Representação química das diferentes aminas orgânicas.

Primária	
Secundária	
Terciária	
Quaternária	

De forma geral para monogástricos, bases fracas são mais bem absorvidas em pH alcalino, como o encontrado no intestino (pH de 7,5 a 8,0), do que em pH ácido encontrado no estômago (pH de 1,2 a 3,0).

Existem outras formas de difusão de um medicamento que podem ocorrer quando as suas moléculas apresentam tamanho suficientemente pequeno para transpor os poros existentes na membrana e conseguir atravessar as barreiras celulares.

Membranas celulares

As membranas celulares ou biológicas são envoltórios com espessura de aproximadamente 7,5 nm, constituídos de uma camada dupla de lipídios anfipáticos (moléculas que apresentam, em uma das extremidades, afinidade pela água, definida como cabeça hidrofílica, e, na outra extremidade, estruturas hidrofóbicas, denominada de cauda apolar).

Esta camada dupla de lipídios das membranas tem como característica a impermeabilidade à maioria das moléculas polares e aos íons, sendo, entretanto, permeável às moléculas não polares. Estas últimas, por se dissolverem em gordura, têm a capacidade de atravessar a camada lipídica das membranas pelo processo de difusão simples; por esta razão, medicamentos lipossolúveis são facilmente absorvidos, enquanto aqueles com características hidrossolúveis precisam de processos especiais para atravessar essas membranas.

O modelo do mosaico fluido proposto por Singer e Nicolson (1972) é o que melhor explica as propriedades das membranas celulares. Nesse modelo, moléculas globulares de proteína penetram em ambos os lados ou inteiramente através de uma camada dupla fosfolipídica fluida e têm como função o transporte, a intercomunicação e a transdução energética. As moléculas de lipídios individuais na camada dupla podem também mover-se lateralmente, dotando a membrana de fluidez, flexibilidade, elevada resistência elétrica e impermeabilidade para as moléculas altamente polares.

Passagem de medicamentos por membranas biológicas

Na maioria das vezes, a absorção de um medicamento se dá por processos passivos. No entanto, alguns medicamentos são absorvidos por processos ativos, com ou sem gasto de energia, empregando para tanto substâncias carreadoras.

Processos passivos

Nos processos passivos, a membrana biológica funciona como uma estrutura inerte e porosa, que as moléculas

do medicamento transpõem por simples difusão. Neste caso, a polaridade da molécula a ser absorvida assume grande importância. Estes processos consistem na difusão simples ou passiva e na filtração, nos quais não há gasto de energia.

Na **difusão simples** ou **passiva**, as moléculas do soluto (medicamento) se distribuem da região em que estejam mais concentradas para as regiões em que haja menos concentração, ou seja, respeitando o gradiente de concentração. Para que este processo possa ocorrer, é necessário que as moléculas do soluto sejam apolares e apresentem peso molecular compatível com a camada dupla lipídica da membrana a ser atravessada.

Na **filtração**, que é um mecanismo comum para transferência de muitas substâncias de tamanho pequeno (hidrossolúveis, polares ou apolares), o medicamento atravessa as membranas celulares através de canais aí existentes, que variam em diâmetro nas várias membranas corporais. Na membrana endotelial capilar, os canais são grandes (4 a 8 nm, dependendo da localização do capilar), ao passo que no endotélio intestinal e na maioria das membranas celulares, o diâmetro é de apenas 0,4 nm. A permeabilidade às substâncias químicas através dos canais aquosos é importante na excreção renal, na remoção de substâncias químicas do líquido cerebrospinal e na passagem de substâncias químicas através da membrana sinusoidal hepática.

Transporte mediado por carreador

Os carreadores são componentes da membrana celular que têm a capacidade de transportar, para o interior da célula, moléculas ou íons. Entre os principais tipos de transporte mediado por carreador citam-se a difusão facilitada e o transporte ativo.

Estes transportes especializados apresentam as seguintes características: são saturáveis, têm especificidade pelo substrato (medicamento), podem ser inibidos ou ativados por hormônios, podendo ou não necessitar de energia para sua ocorrência.

A **difusão facilitada** é um tipo de transporte sem gasto de energia, mediado por carreador no qual o substrato (medicamento) se move a favor do gradiente de concentração. A velocidade de difusão é consideravelmente maior que o da difusão simples. Como exemplo desse processo pode-se citar a entrada de glicose para o interior da maioria das células do organismo.

Conceitua-se **transporte ativo** como um tipo de transporte no qual a substância é movida através de carreadores contra o gradiente de concentração, necessitando de gasto de energia derivada da hidrólise de ATP ou de outras ligações ricas em energia. Na maioria dos casos, este processo exibe alto grau de especificidade estrutural e estereoquímica. Assim, durante o transporte, se duas substâncias físico-quimicamente correlatas se oferecerem para o transporte ao mesmo tempo, uma poderá inibir o transporte da outra.

Um exemplo de transporte ativo é aquele efetuado pela glicoproteína P, a qual é encontrada no fígado, nos rins, no cérebro e no sistema gastrintestinal; ela apresenta papel relevante no transporte de vários medicamentos, interferindo na sua absorção, distribuição e eliminação. A glicoproteína P reconhece e transporta uma série de substâncias químicas para fora da célula, sejam elas de caráter neutro, hidrofílico ou lipofílico, impedindo, assim, o acúmulo dessas substâncias no meio intracelular. Vale ressaltar que estas várias substâncias químicas não apresentam relação estrutural e farmacológica entre si. São exemplos os antineoplásicos (como o tamoxifeno), os imunossupressores (ciclosporina A), os hormônios esteroidais (cortisol), os bloqueadores de canal de cálcio (verapamil), os betabloqueadores (propranolol), os glicosídios cardioativos (digoxina), os antimicrobianos (eritromicina), os ionóforos (monensina) e os antiparasitários (ivermectina). Ressaltando a importância da glicoproteína P para a Medicina Veterinária, constatou-se que a funcionalidade prejudicada deste mecanismo de transporte ativo em cães da raça Collie e Shetland está relacionada ao aumento da toxicidade que a ivermectina apresenta nestas raças de cães (para mais detalhes, ver *Capítulo 44*).

Pinocitose e fagocitose

Definem-se pinocitose e fagocitose os processos de absorção nos quais a membrana celular se invagina em torno de uma macromolécula ou de várias pequenas moléculas e as engloba junto com gotículas do meio extracelular. Em seguida, formam-se vesículas intracelulares que se destacam da membrana, sendo fagocitose

a absorção de partículas sólidas e pinocitose a absorção de partículas líquidas. A fagocitose e a pinocitose exigem energia celular para a sua execução e, diferentemente do transporte ativo, não necessitam de transportadores específicos nas membranas celulares.

Tipos de barreiras tissulares corporais

Mucosa gastrintestinal

O sistema gastrintestinal é revestido por células epiteliais muito unidas umas às outras, com bloqueio completo dos espaços intercelulares, forçando as substâncias químicas a se difundir somente através das membranas celulares, em vez de passarem entre as células. Este é o motivo pelo qual as substâncias químicas devem ser solúveis na membrana para ultrapassar a barreira gastrintestinal.

Barreiras epiteliais de pele, córnea e bexiga

As células destas barreiras também se apresentam muito unidas umas às outras, impedindo a passagem de substâncias químicas entre os espaços intercelulares. A única forma de penetração é a via celular, por difusão, exclusivamente para substâncias químicas apolares.

Barreira hematencefálica

O sistema nervoso central (SNC) apresenta uma barreira que mantém seu meio extracelular com características constantes, criando condições para atividade ordenada neuronal. Esta barreira é formada basicamente por paredes contínuas dos capilares, com poucas vesículas de pinocitose, associadas a células endoteliais, unidas por extensas junções íntimas e pequenas expansões das células da glia. Este conjunto, denominado barreira hematencefálica, impede que substâncias polares ou de peso molecular elevado penetrem no SNC.

Barreira hematotesticular

As células de Sertoli apresentam as funções de suporte e nutrição das células germinativas, participam na liberação dos espermatozoides para o lúmen do túbulo seminífero e também funcionam como uma barreira que separa a lâmina germinativa basal do lúmen do túbulo seminífero no interior do testículo.

As células de Sertoli apresentam entre elas junções íntimas. Este fato permite, por exemplo, a ocorrência de altos níveis de testosterona no interior dos túbulos, condição necessária para espermatogênese. A testosterona, quando no lúmen dos túbulos seminíferos, liga-se à proteína ligante de andrógenos produzida pelas células de Sertoli. Como a barreira hematotesticular é pouco permeável a proteínas, a testosterona é incapaz de deixar o lúmen do túbulo, cumprindo sua função neste local. Esta mesma barreira também impede que o sistema imune entre em contato com proteínas constituintes dos espermatozoides (que têm características antigênicas), bloqueando, pois, a formação de anticorpos antiespermatozoides. À semelhança da barreira hematencefálica, só penetram no interior destas estruturas substâncias pouco polares com capacidade de atravessar as membranas celulares por difusão ou transporte ativo.

Barreira placentária

A placenta possibilita um íntimo contato entre o feto e a fêmea prenhe, bem como a troca intensa de nutrientes. As características da placenta diferem nas distintas espécies de animais, que são classificadas segundo a intensidade da penetração dos vilos coriônicos e da dissolução da mucosa uterina da mãe.

Na placenta **epiteliocorial**, encontrada nos ruminantes, nos suínos e nos equinos, os vilos coriônicos penetram no endométrio sem que ocorra destruição maior do tecido uterino materno. O epitélio coriônico e o epitélio mucoso uterino encontram-se dispostos lado a lado. Neste tipo de placenta existem camadas tissulares suficientemente espessas para impedir a passagem de anticorpos maternos para o feto; isto explica por que, para estas espécies animais, é tão importante o colostro para a assimilação das gamaglobulinas pelos filhotes.

Na placenta **endoteliocorial,** encontrada em carnívoros, a penetração dos vilos na mucosa uterina ocorre juntamente com uma dissolução ampla de tecido; assim, o epitélio coriônico se coloca junto às paredes vasculares da mucosa uterina.

Na placenta **hemocorial**, encontrada em primatas e roedores, ocorre maior destruição tissular da mucosa uterina quando da penetração dos vilos coriônicos. Desta forma, são abertos vasos da mucosa uterina, de tal forma que o epitélio coriônico mergulha em lagunas de sangue.

Tanto para placentas do tipo endoteliocorial como para a hemocorial, o íntimo contato entre a placenta e o tecido uterino possibilita a passagem de gamaglobulinas para os filhotes, que nascem apresentando níveis de anticorpos passados da mãe no decorrer da gestação.

Com relação à passagem de medicamentos, a barreira placentária se comporta como as demais barreiras orgânicas, ou seja, substâncias químicas de baixo peso molecular e lipossolúveis atravessam as camadas celulares que separam o feto da mãe por simples difusão, podendo também fazer uso de difusão facilitada, transporte ativo ou mesmo pinocitose.

De modo geral, todo e qualquer medicamento com alto grau de lipossolubilidade tem a capacidade de atravessar as barreiras placentárias e causar efeito no feto; porém, cabe ressaltar que a sensibilidade do feto ao medicamento pode ser bastante diferente daquela encontrada na mãe. Em geral, os fetos são mais sensíveis, e uma dose que não apresenta toxicidade para a mãe pode ser letal para o feto. Caso seja necessária a utilização de medicação durante a prenhez, é fundamental o conhecimento dos efeitos dos medicamentos utilizados no feto, ponderando-se sempre o risco/benefício ao feto e a mãe (para maiores detalhes, ver *Capítulo 66*).

Barreiras capilares

Existem basicamente três tipos de estruturas capilares no organismo:

- **Capilares com máculas**: são a grande maioria dos capilares do organismo, sendo encontrados em músculos, vísceras, ossos, entre outros. Estes capilares apresentam zonas frouxas na junção entre as células que permitem que substâncias químicas não ligadas a proteínas plasmáticas possam sair de seu interior e alcançar o espaço extracelular
- **Capilares fenestrados**: são característicos de órgãos excretores e secretores como dos glomérulos renais e glândulas salivares, pancreática e hipofisária. As fenetrações ou janelas abertas entre as células tornam possível o pronto acesso das substâncias químicas livres, ou seja, aquelas não ligadas a proteínas plasmáticas para os espaços intercelulares
- **Capilares com bloqueio completo**: estes são os únicos capilares do organismo que têm os espaços intercelulares completamente ocluídos, e a travessia pelo interior das células epiteliais destes capilares é a única passagem de uma substância química para o espaço extracelular; são exemplos os capilares da barreira hematencefálica.

Vias de administração de medicamentos

Na escolha da via de administração de um medicamento, devem-se considerar vários fatores como: necessidade de efeito sistêmico ou localizado, latência para o efeito (curto ou longo), características físico-químicas do medicamento (resistente a hidrólise em meio ácido etc.), entre outros.

As principais vias de administração utilizadas em Medicina Veterinária encontram-se relacionadas a seguir.

Vias digestivas

Nestas vias, para que um medicamento seja absorvido e passe para circulação sistêmica, é necessário que ele seja liberado da sua forma farmacêutica (suspensões, comprimidos, cápsulas, tabletes, pós etc.), isto é, que ocorra a dissolução do mesmo, e que este tenha a capacidade de atravessar as barreiras celulares do sistema gastrintestinal. São vias digestivas: oral, sublingual, retal e ruminal.

O intestino delgado é o principal local de absorção de todos os medicamentos administrados por via oral (ácidos fracos, bases fracas ou compostos neutros) por apresentar uma extensa área com rica vascularização. No entanto, a absorção de determinada substância química pode também ocorrer em outros locais do aparelho digestório, dependendo do pK do medicamento em questão, como já anteriormente citado.

Cabe ressaltar também que bases fortes de pK acima de 10 ou ácidos fortes com pK abaixo de 3 são mal

absorvidos quando administrados por via oral, isto porque, em qualquer porção do sistema gastrintestinal, estas substâncias estão na sua forma ionizada.

Vários medicamentos com utilizações clínicas importantes são bases fortes, como o relaxante muscular tubocurarina; outros ainda apresentam alta polaridade, como os antibióticos aminoglicosídios. O primeiro é normalmente administrado por via parenteral, e os aminoglicosídios, quando administrados por via oral, não são absorvidos, porém são ativos contra microrganismos presentes no sistema gastrintestinal.

Aspectos comparativos da absorção de medicamentos administrados por via oral nas diferentes espécies animais

Em relação à cavidade bucal, pode-se considerar que, independentemente da espécie animal, neste local a absorção é facilitada pela existência do epitélio estratificado pavimentoso, não queratinizado. Além disso, na mucosa bucal há rica vascularização; portanto, a absorção é muito rápida, principalmente na zona **sublingual**, na base da língua, e na parede interna bucal. Uma grande vantagem da absorção de medicamentos na cavidade bucal é que, na maioria das espécies animais, a circulação venosa desemboca na veia jugular e, desta maneira, os medicamentos absorvidos neste local não passam pelo fígado, como acontece quando há absorção intestinal, o que poderia inativá-los devido ao efeito de primeira passagem (ver adiante, neste mesmo capítulo). Ainda, deve-se considerar que muitos medicamentos podem ser inativados pelo conteúdo gástrico e a absorção na cavidade bucal evita tal efeito.

O esôfago é revestido pelo epitélio cornificado, promovendo, desta maneira, uma barreira que dificulta a absorção de substâncias neste nível. Deve-se considerar que, em relação às aves, este local tem importância quando da administração de medicamentos por via oral, uma vez que o esôfago apresenta uma dilatação chamada de inglúvio ou papo, sendo a absorção de medicamentos neste nível desprezível. Assim, se a administração do medicamento para ave for veiculada ao alimento, dependendo da característica deste (muito seco), o medicamento pode ficar retido longo período no papo (de 3 a 20 horas) e, consequentemente, haverá retardo na sua absorção.

No estômago, embora o revestimento da mucosa estomacal seja simples, sem queratina, o que permite a absorção intensa de medicamentos neste local, em monogástricos deve-se considerar a presença de muco necessário para a proteção do epitélio contra a corrosão produzida por secreção de ácido clorídrico e de enzimas, o que pode comprometer a absorção de medicamentos.

Em animais poligástricos, o rúmen, na maioria das vezes, impede o uso da via oral para administração de medicamentos, pois seu volume (cerca de 100 ℓ para bovinos e aproximadamente 10 ℓ para ovinos e caprinos) funciona como um compartimento diluidor, alterando a velocidade de absorção de determinados medicamentos. Além disso, o pH do rúmen varia entre 5,5 e 6,5, podendo reter medicamentos de caráter básico. A microbiota presente neste reservatório gástrico pode, também, inativar medicamentos por meio de transformações metabólicas de natureza hidrolítica ou redutora. Antimicrobianos de caráter básico, mesmo quando administrados por via parenteral, também podem se difundir e alcançar altas concentrações no líquido ruminal, onde ficam retidos pelo efeito do pH, levando à alteração dos processos de fermentação que ocorrem no rúmen. Ainda, deve-se considerar que o rúmen representa um importante local para a absorção de substâncias, sendo a extensão de absorção do rúmen-retículo ao redor de 60% da capacidade total do sistema gastrintestinal.

Em carnívoros e onívoros, a velocidade de esvaziamento gástrico representa o fator fisiológico mais importante no controle da velocidade de absorção de medicamentos, pois é o intestino delgado o principal local de absorção, particularmente em animais monogástricos. No entanto, dependendo do pK do medicamento, a absorção pode também ocorrer de maneira expressiva em outros locais do sistema gastrintestinal.

Em relação aos herbívoros ruminantes, os fatores que determinam a absorção de medicamentos no sistema gastrintestinal certamente não estão ligados ao esvaziamento gástrico, uma vez que dificilmente os compartimentos gástricos dos destes animais ficam vazios.

O motivo para que o intestino delgado seja o principal local para absorção de medicamentos administrados por via oral se deve, basicamente, à sua extensa área com rica vascularização. Assim, esta porção do sistema gastrintestinal é revestida por um epitélio colunar simples, assentado sobre uma membrana basal e uma camada de tecido da submucosa que é muito bem perfundida por extensa rede capilar sanguínea e linfática.

Uma importante adaptação anatômica neste local é a presença das vilosidades intestinais, as quais permitem aumentar a área da superfície do intestino delgado ao redor de 600 vezes mais do que se fosse apenas um tubo reto.

Efeito de primeira passagem e atuação da microbiota

Este efeito refere-se à passagem da substância química absorvida no sistema gastrintestinal pelo fígado através da veia porta (sistema porta hepático), na qual é biotransformada, para posteriormente poder alcançar o restante do organismo. Em geral, o efeito da primeira passagem é inconveniente, pois é necessária uma dose maior quando o medicamento é administrado por via oral, se comparado com outras vias.

O efeito de primeira passagem ocorre em todas as espécies animais; no entanto, considerando que os herbívoros apresentam maior capacidade de biotransformação de substâncias químicas, verifica-se que o efeito de primeira passagem nestas espécies é bem maior do que em onívoros ou carnívoros.

Embora o efeito de primeira passagem no fígado seja a maior fonte de variação na biodisponibilidade do medicamento administrado por via oral, deve-se considerar também que ruminantes possuem complexa microbiota no rúmen-retículo, como já comentado, ou no ceco-colón no caso de equídeos. Assim, a biotransformação do medicamento pode ser ocasionada por essa microbiota, antes mesmo de ser absorvido pelo sistema gastrintestinal, contribuindo também, significativamente, com a quantidade de medicamento que é absorvida. O mesmo pode ser observado em aves que têm exuberante microbiota presente tanto no papo quanto no intestino, fazendo com que grande parte do medicamento sofra processos de redução e hidrólise, e, consequentemente, diminuindo a quantidade de medicamento inalterado que atinge a circulação.

Por outro lado, vale lembrar que a utilização de alguns medicamentos, como, por exemplo, alguns antimicrobianos, podem causar a morte de parte da microbiota do rúmen-retículo ou ceco-colón; isso causa um desequilíbrio nessa microbiota, permitindo o desenvolvimento de microrganismos, algumas vezes patogênicos, como *Clostridium difficile*, o que pode ocasionar consequências danosas à fisiologia digestiva do animal, culminando, até mesmo, com a morte do animal.

Administração de medicamentos por via oral

A administração de medicamentos por via oral é bem mais segura do que por vias parenterais e evita que haja irritação tissular no local de injeção. No entanto, é muito marcante a variação inter- e intraespécie na biodisponibilidade quando se administra o medicamento por esta via. É, pois, fundamental considerar as particularidades da anatomia e da fisiologia do sistema gastrintestinal das diferentes espécies animais e a quantidade total de medicamento a ser administrado.

As formas farmacêuticas disponíveis por via oral para os animais incluem: soluções, líquidos, suspensões, géis, pastas, cápsulas, tabletes, bólus ruminal, pós e grânulos para a adição no alimento, pós solúveis para adição na água de bebida e *premix* para adição no alimento.

O tipo de formulação escolhido é determinado pela solubilidade e pelas propriedades físico-químicas do medicamento, pela espécie animal na qual se deseja utilizar o medicamento e pelo período de tempo razoável para o aparecimento do efeito.

Há formulações de medicamentos por via oral de liberação prolongada. O principal motivo para se utilizar este tipo de formulação é para facilitar o manejo do animal e, consequentemente, a diminuição do estresse animal e a conveniência na administração do medicamento. Em espécies monogástricas, há dificuldade para a produção deste tipo de produto pela indústria farmacêutica, devido ao rápido tempo de trânsito no sistema gastrintestinal (9 a 12 horas no intestino), o que limita a duração da liberação lenta.

Para ruminantes existem formulações orais de dose única, denominadas de bolo ou bólus, geralmente empregadas para administração de antiparasitários (p. ex., ivermectina, fembendazol etc.), as quais liberam o medicamento por, aproximadamente, 140 dias ou mais.

Via retal

O medicamento absorvido por via retal sofre parcialmente o efeito de primeira passagem, isto é, ao ser absorvido não penetra pela veia porta, escapando, portanto, em grande parte da biotransformação hepática,

seguindo direto ao coração, onde é distribuído para os vários compartimentos do organismo. Essa via tem como desvantagens absorção irregular e incompleta e irritação da mucosa retal, sendo de utilização restrita em Medicina Veterinária. Como exemplo do uso desta via, tem-se a administração de diazepam em gatos que apresentam mal epiléptico.

Via ruminal

Esta via tem seu uso restrito a medicamentos com ação no rúmen, como, por exemplo, alguns anti-helmínticos, que podem ser administrados diretamente no rúmen, empregando aplicador e agulha específicos para essa finalidade.

Administração parenteral

As vias de administração parenteral mais usuais são a intravenosa, a intramuscular e a subcutânea; as vias restantes têm utilização restrita, visando a efeitos específicos.

Em animais de produção, em particular, quando da escolha da via de administração, deve-se atentar para o propósito da administração (terapêutico, preventivo, diagnóstico etc.), latência de tempo entre a administração e o aparecimento do efeito desejado, bem como o período de carência e o custo do tratamento.

A possibilidade do uso de um medicamento por via parenteral em uma determinada espécie animal depende também da formulação farmacêutica. As variações nas fórmulas farmacêuticas, como concentração do medicamento na preparação e a natureza do veículo, podem impedir o uso intravenoso ou acarretar irritação no local da aplicação intramuscular e, desta forma, determinar o padrão de absorção e a biodisponibilidade do medicamento. O volume administrado e a vascularização sanguínea no local de administração também podem interferir na taxa de absorção do medicamento. No mesmo sentido, a deposição do medicamento injetado entre as massas musculares ou no tecido adiposo ou ainda uma formulação que cause dano tissular produz padrão errático de absorção que se reflete na concentração plasmática do medicamento.

Via intravenosa

A via intravenosa tem como vantagens a obtenção rápida de efeitos farmacológicos, a possibilidade da administração de grandes volumes, em infusão lenta, e de substâncias irritantes, devidamente diluídas, e ainda possibilita melhor controle de dose administrada. Tem como desvantagens riscos de embolias, infecções por contaminação, sendo imprópria para administração de substâncias oleosas ou insolúveis.

Rotineiramente, para animais de grande porte, utiliza-se a veia jugular. Em suínos utiliza-se a veia marginal da orelha e a cava-cranial e para cães e gatos as veias mais utilizadas são a radial, a femoral e a tarsal-recorrente.

Via intramuscular

A via intramuscular é bastante empregada em Medicina Veterinária. Esta via oferece a conveniência de ser de fácil emprego e pela considerável quantidade de preparações parenterais produzidas como formulação de longa duração. A vantagem desta via é a absorção relativamente rápida, sendo adequada para administração de volumes moderados e de veículos aquosos; no caso de veículos oleosos, suspensões ou preparações de depósito, a absorção a partir do local de administração pode ser retardada. Suas desvantagens são a dor e o aparecimento de lesões musculares pela aplicação de substâncias irritantes ou substâncias com pH distante da neutralidade, podendo promover o aparecimento de processos inflamatórios.

O local de administração intramuscular pode afetar sobremaneira a concentração plasmática e, consequentemente, a biodisponibilidade. Essa variação se deve às diferenças regionais no fluxo sanguíneo no músculo esquelético e a área de superfície de absorção. Em bovinos e caprinos a injeção intramuscular no músculo trapézio (localizado laterodorsalmente na região do pescoço) apresenta absorção superior se comparado ao músculo semitendinoso ou quadríceps femoral (localizados caudal e lateralmente, respectivamente, na região da coxa). Em suínos, o músculo lateral do pescoço deve ser sempre o local de escolha para a administração de injeção intramuscular, pois apresenta melhor absorção que em outros locais, menor possibilidade de resíduo do medicamento e evita danos na carcaça.

A desvantagem potencial da via intramuscular é a deposição errática do medicamento no tecido adiposo ou planos fasciais intermusculares e a produção de dano tissular com persistência do medicamento no local de injeção.

Via subcutânea

Essa via é apropriada para administração de medicamentos que necessitem ser absorvidos lenta e continuamente; é bastante utilizada em cães e gatos. É necessário que o pH e a osmolaridade da fórmula farmacêutica não sejam muito diferentes daqueles existentes nos tecidos, para evitar o aparecimento de escaras ou lesões no local da administração. Os medicamentos são absorvidos por difusão, atravessando grandes poros e fenestrações existentes entre as células do endotélio dos capilares vasculares e dos vasos linfáticos.

Outra maneira de prolongar o efeito de um medicamento administrado pela via subcutânea é empregá-lo sob uma forma relativamente insolúvel, de liberação lenta. No mesmo sentido, é possível prolongar o tempo de liberação utilizando-se *pellets* contendo o princípio ativo e implantando-os nos tecidos subcutâneos.

A via subcutânea tem como vantagem a absorção constante para soluções e lenta para suspensões e *pellets;* tem como desvantagem a facilidade de produzir sensibilização e, ainda, dor e necrose na utilização de substâncias irritantes.

Outras vias parenterais

As vias parenterais restantes são utilizadas com menor frequência e com finalidades definidas; entre elas podemos citar as vias:

- **Intradermal**: tem sido usada para o diagnóstico, como por exemplo a tuberculina, e para a identificação de alergênios
- **Intraperitoneal**: é utilizada quando se necessita administrar grandes volumes de solução, isto porque esta via é constituída de grande superfície de absorção. É utilizada, por exemplo, na diálise peritoneal; além disto, esta via também tem utilidade para administração de medicamentos a animais de laboratório
- **Intracardíaca**: é utilizada eventualmente para eutanásia em animais de laboratório
- **Intratecal**: envolve a penetração de membranas que revestem o SNC. Tem utilização restrita para diagnóstico radiológico
- **Epidural**: é utilizada para cirurgias abdominais em grandes animais
- **Intra-articular**: é utilizada quando se necessita de efeito anti-inflamatório localizado em uma determinada articulação.

Outras vias podem ser utilizadas com fins definidos para os diferentes procedimentos terapêuticos (intra-arterial, intraocular etc.).

Vias transmucosas ou tópicas

São utilizadas normalmente para obtenção de efeitos terapêuticos não sistêmicos, isto é, localizados. Essa via é considerada bastante segura, porém, em certos casos, pode ocorrer intoxicação, pois é possível que haja absorção mesmo através da pele íntegra.

Outro fator a ser levado em consideração para essa via é a existência de lesões na pele onde o medicamento será aplicado, o que pode acarretar, dependendo da extensão e da gravidade da lesão cutânea, absorção de quantidades consideráveis do princípio ativo, levando a efeitos sistêmicos indesejáveis.

A pele confere uma barreira importante para os animais e esta barreira varia entre as espécies e dentro da mesma espécie pode diferir de região para região onde é aplicado o medicamento. Assim, considerando as diferentes espécies animais, em ordem decrescente, a pele na qual se observa maior penetração do medicamento e, consequentemente, aparecimento na circulação sistêmica, tem-se: coelhos > ratos > cobaias > gatos > cães > suínos > seres humanos. Em relação à região corpórea do animal, a pele é mais espessa, por exemplo, na região da linha do dorso dos animais, em comparação com a região abdominal; portanto, a absorção é maior na região da pele onde é menos espessa.

Quando aplicadas sobre a pele, as formulações farmacêuticas de uso transdérmico liberam o medicamento continuamente, em uma velocidade que fornece a concentração plasmática desejável para uma duração específica. É o caso de formulação contendo fentanila, um potente analgésico opioide, concebida para liberar continuamente por um período de 72 horas; pode ser aplicada em cães no controle da dor pós-cirúrgica (ainda não disponível no comércio brasileiro).

Aplicação tipo pour-on ou spot-on

É utilizada principalmente para controle de ectoparasitas, em pequenos e grandes animais. O medicamento é aplicado sobre o dorso (*pour-on*) ou cernelha (*spot-on*) do animal. São exemplos os praguicidas organofosforados e piretroides, que são substâncias lipossolúveis; estes se difundem pela camada gordurosa existente sobre a epiderme, agindo em toda a superfície corpórea.

Esta via é considerada como via tópica, porém, dependendo do princípio ativo utilizado e do veículo, o princípio ativo pode ser absorvido pelo organismo, apresentando efeitos sistêmicos.

Via inalatória

Pode ser utilizada quando o agente terapêutico é um gás, sendo em Medicina Veterinária de utilização restrita à anestesia inalatória.

Uma das principais características farmacológicas dos anestésicos inalatórios é a potência; esta é baseada na concentração alveolar e que, por sua vez, resulta nos efeitos clínicos. A potência anestésica de determinado agente inalatório é expressa como concentração alveolar mínima (CAM) (para detalhes, ver *Capítulo 10*).

Via intramamária

Esta via é utilizada normalmente para o tratamento de doenças nas glândulas mamárias. Para maiores detalhes sobre a utilização desta via, ver *Capítulo 41*.

BIODISPONIBILIDADE DE MEDICAMENTOS

O conceito de biodisponibilidade foi criado em 1945 por Oser *et al.*, quando estudaram a absorção relativa de vitaminas existentes em diferentes formas farmacêuticas.

A biodisponibilidade mede a quantidade de um medicamento, contido em determinada forma farmacêutica, que ao ser administrado a um organismo vivo atinge a circulação sanguínea de forma inalterada.

Um conceito mais abrangente considera, ainda, a biodisponibilidade como a quantidade de um medicamento que atinge não só a circulação sanguínea como também o local de ação, isto é, a biofase. Graficamente, a biodisponibilidade pode ser ilustrada por curvas de concentração de medicamento em tecidos ou líquidos biológicos em função do tempo.

Os dados de biodisponibilidade são utilizados para determinar:

- A quantidade de um medicamento absorvido a partir de uma determinada forma farmacêutica
- A velocidade de absorção do medicamento
- A permanência do medicamento nos líquidos do organismo e sua correlação com as respostas farmacológicas e/ou tóxicas.

Esta informação tem importância para determinação da posologia de um medicamento e da sua forma farmacêutica, principalmente quando da utilização de medicação com pequena margem de segurança, como os digitálicos, alguns antibióticos etc.

Os estudos de biodisponibilidade também têm grande importância para a adequação da dose utilizada em pacientes portadores de insuficiência hepática ou renal.

A aplicação dos conhecimentos de biodisponibilidade em estudos comparativos de duas ou mais formulações diferentes, contendo o mesmo princípio ativo, administrado na mesma dose, pela mesma via e na mesma espécie animal é denominado **bioequivalência.**

Os estudos de bioequivalência são utilizados para avaliação entre especialidades farmacêuticas com o mesmo princípio ativo, porém de fabricantes diferentes, ou para mudanças em procedimentos farmacotécnicos diferentes. A Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, que dispôs sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos de uso humano, estabeleceu a necessidade de estudos de bioequivalência para os medicamentos genéricos (ver *Capítulo 2*), possibilitando a intercambialidade entre especialidades farmacêuticas produzidas por laboratórios distintos.

Entre as várias espécies animais, existem diferenças na biodisponibilidade de um medicamento e elas são marcantes quando são comparadas espécies monogástricas e poligástricas.

A Figura 4.2 mostra uma curva típica para o estudo de biodisponibilidade de um medicamento administrado em dose única. Nesta curva observam-se três parâmetros:

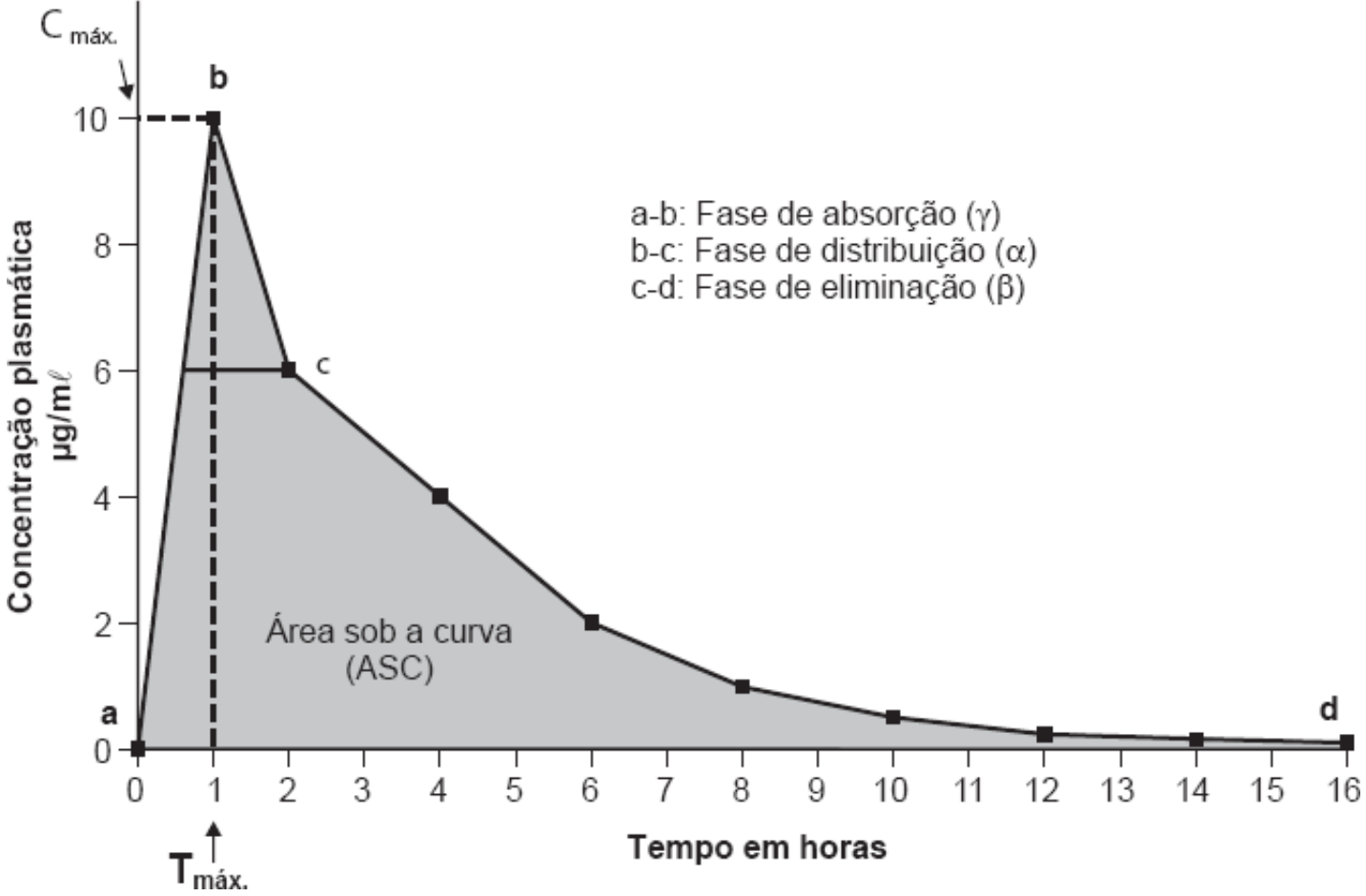
- Pico de concentração máxima ($C_{máx}$), que representa a concentração mais elevada no compartimento intravascular após administração oral do medicamento
- Tempo do pico de concentração máxima ($T_{máx}$), que representa o tempo necessário para que ocorra o pico da concentração máxima, sendo que este parâmetro tem íntima relação com a velocidade de absorção do medicamento
- Área sob a curva de concentração (ASC), que representa a quantidade de medicamento absorvido após administração de dose única; é matematicamente avaliada pela determinação da área trapezoide sob a curva (para mais detalhes, ver Baggot *et al*., 1977).

Para se calcular a ASC utiliza-se um artifício matemático que consiste em dividir essa área em vários trapezoides (Figura 4.3), determinando-se a área de cada um deles. Assim, tem-se:

- Área do trapezoide

$$A = h \times \frac{(B = b)}{2}$$

Em que h = altura (Δt); B = base maior (concentração maior); b = base menor (concentração menor).



■ **Figura 4.2** Curva de concentração plasmática de um medicamento após administração oral em dose única.

O Quadro 4.3 mostra os resultados dos cálculos das áreas dos trapezoides, empregando-se os dados contidos na Figura 4.3. A ASC é a soma das áreas de todos os trapezoides; quanto maior a área, maior a exposição do animal ao medicamento.

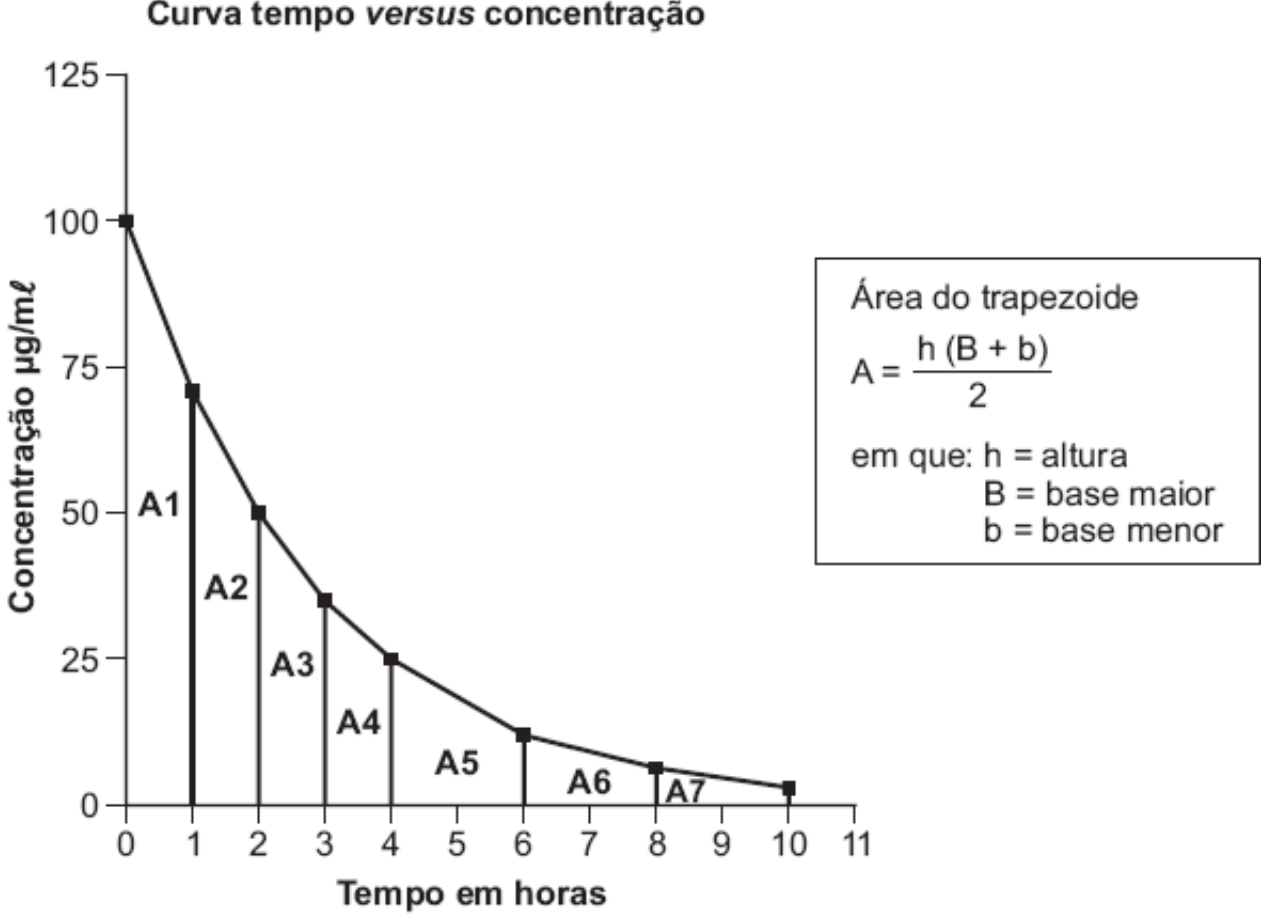
O Quadro 4.4 contém a ASC de alguns medicamentos administrados a suínos, mostrando que o cloridrato de ceftiofur apresenta maior ASC, e o florfenicol a menor, frente às doses e vias de administração empregadas.

DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS

Após sua absorção, um medicamento pode ficar sob a forma livre no sangue, ligar-se a proteínas plasmáticas ou, então, ser sequestrado para depósitos no organismo. Um fato de importância é que somente o medicamento na forma livre é distribuído para os tecidos. Define-se distribuição como o fenômeno em que um medicamento, após ter chegado ao sangue, isto é, após a sua absorção, sai deste compartimento e vai para o seu local de ação.

Os medicamentos abandonam a via circulatória para o espaço intercelular por processo de difusão através das membranas celulares dos capilares ou ainda por poros ou fenestrações existentes nas paredes dos capilares. A velocidade com que a concentração de um determinado medicamento livre demora para se equilibrar entre o plasma e o líquido dos demais compartimentos depende basicamente do grau específico de vascularização de um determinado tecido. Este equilíbrio é conseguido rapidamente em órgãos bem-perfundidos como coração, fígado, rins e cérebro, denominados de compartimento central, quando comparados com pele, ossos ou depósitos de gordura, denominados de compartimento periférico.

As diferenças nas concentrações de alguns medicamentos encontradas nos tecidos distintos, após tempo suficiente para a difusão da mesma pelos diferentes compartimentos, podem ser explicadas por afinidades diversas dos medicamentos pelos vários tecidos ou ainda a pela existência de transporte especializado.



Tempo (horas)	0	2	3	4	6	8	10
Concentração plasmática (µg/mℓ)	100,0	71,0	50,0	35,0	12,0	6,2	3,1

■ **Figura 4.3** Curva de concentração plasmática (em mg/mℓ) *versus* tempo de um medicamento, mostrando os trapezoides para cálculo da área sob a curva (ASC) e a equação para o cálculo da área.

QUADRO 4.3 Cálculos das áreas dos trapezoides, empregando-se os dados contidos na Figura 4.3. A partir da soma das áreas dos trapezoides obtém-se o valor da área sob a curva (ASC).

Tempo (h)	Concentração (mg/mℓ)	Área	Δt	(B + b) ÷ 2	A = Δt (B +b) ÷ 2 (mg.h/mℓ)
0	100				
1	71	A1	1 – 0 = 1	(100 + 71) ÷ 2	1 × 85,5 = 85,5
2	50	A2	2 – 1 = 1	(71 + 50) ÷ 2	1 × 60,5 = 60,5
3	35	A3	3 – 2 = 1	(50 + 35) ÷ 2	1 × 42,5 = 42,5
4	25	A4	4 – 3 = 1	(35 + 25) ÷ 2	1 × 30 = 30
6	12	A5	6 – 4 = 2	(25 + 12) ÷ 2	2 × 18,5 = 37
8	6,2	A6	8 – 6 = 2	(12 + 6,2) ÷ 2	2 × 9,1 = 18,2
10	3,1	A7	10 – 8 = 2	(6,2 + 3,1) ÷ 2	2 × 4,65 = 9,3

A: área; B: base maior; b: base menor.

QUADRO 4.4 Valores da área sobre a curva (ASC) de alguns antimicrobianos administrado em suínos.

Antimicrobiano	Dose (mg/kg)	Via	ASC (µg. h/mℓ)
Ceftiofur sódico	3,0	IM	196,0 ± 45,4
Ceftiofur, cloridrato	3,0	IM	216,0 ± 28,0
Florfenicol	20,0	IM	1,2 ± 0,8
Tulatromicina	2,5	IM	15,2 ± 3,1
Doxiciclina	10,5	Oral	13,7 ± 6,1

IM: intramuscular.

Na distribuição é importante levar em conta a água corporal que representa cerca de 50 a 70% do peso do organismo distribuída em quatro compartimentos:

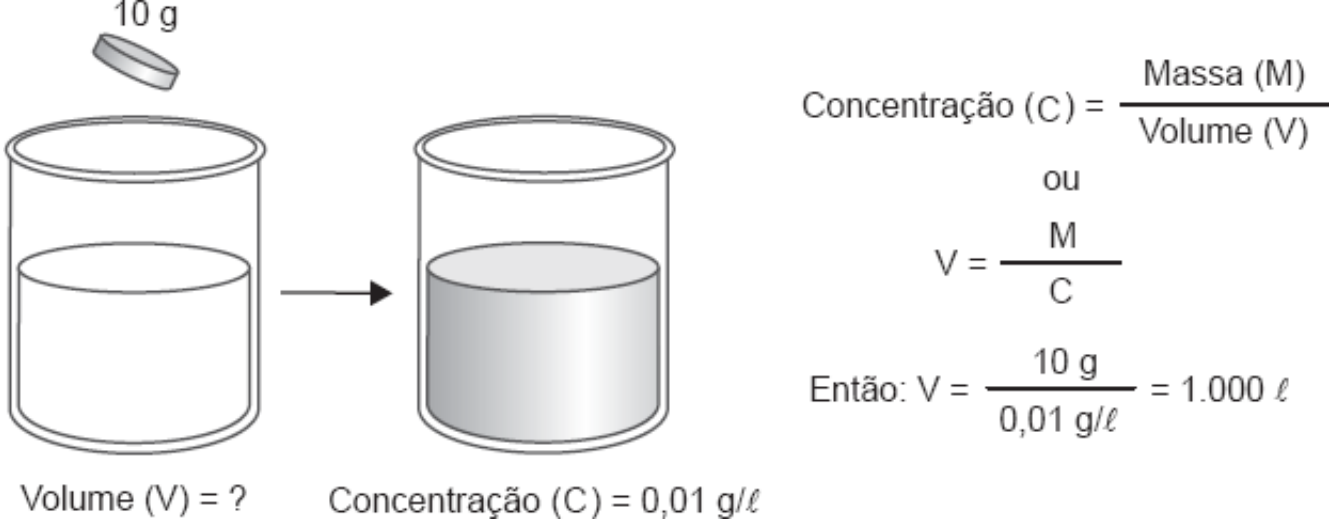
- Líquido extracelular constituído de plasma sanguíneo (4,5% do peso corporal)
- Líquido intersticial (16%) e linfa (1 a 2%)
- Líquido intracelular (30 a 40%)
- Líquido transcelular (2,5%), que inclui os líquidos cefalorraquidiano, intraocular, peritoneal, pleural, sinovial e secreções digestivas.

No interior de cada um destes compartimentos aquosos, as moléculas do medicamento existem em solução livre e na forma ligada, na forma molecular ou iônica, de acordo com o pH do compartimento. Portanto, o equilíbrio da distribuição entre os vários compartimentos depende: da capacidade de um medicamento atravessar as barreiras teciduais de cada compartimento; da ligação do medicamento no interior desses compartimentos; da ionização e da lipo-ou hidrossolubilidade das moléculas dos medicamentos.

Volume aparente de distribuição de medicamentos

Para melhor entendimento do conceito de volume de distribuição aparente (Vd ou também chamado por alguns autores de Vda) de um medicamento, considere a situação hipotética descrita a seguir e ilustrada pela Figura 4.4.

No frasco há um volume desconhecido de água e nele foram introduzidos 10 g de um medicamento; após a homogeneização da solução, verificou-se que a concentração do medicamento na solução é de 0,01 g/ℓ. Considerando essas informações é possível conhecer o volume de água contido no frasco, uma vez que a concentração (C) de qualquer substância é dada pela relação massa (M) e volume (V), a saber:



■ **Figura 4.4** Representação esquemática para entendimento do conceito de volume de distribuição aparente (Vd). No frasco com volume de água desconhecido foram colocados 10 g de um medicamento. Após a homogeneização da solução, verificou-se que a concentração do medicamento na solução é 0,01 g/ ℓ . Considerando essas informações é possível conhecer o volume de água contido no frasco (para mais detalhes, ver texto).

$$C = \frac{M}{V}$$

Então, como se conhece a concentração (0,01 g/l) e a massa (10 g) adicionada no frasco, tem-se:

$$C = \frac{M}{V} \text{ ou } V = \frac{M}{C} + \frac{10}{0,01} = 1.000\ \ell$$

Fazendo-se uma analogia do frasco com um animal e conhecendo a dose (massa) do medicamento administrado ao animal e a concentração plasmática do medicamento, é possível obter-se o o volume de distribuição aparente (Vd). Esse parâmetro farmacocinético é definido como o volume no qual uma determinada quantidade de medicamento precisaria ser uniformemente distribuído para produzir a concentração sanguínea observada. É matematicamente expresso como:

$$Vd = \frac{\text{quantidade de medicamento no organismo}}{\text{concentração de medicamento no plasma}}$$

A unidade para o Vd é geralmente mℓ ou ℓ/kg de peso corporal. Uma vez conhecido o Vd do medicamento, pode-se determinar a dose necessária para gerar uma determinada concentração plasmática. O Vd não é um volume real; é um índice de como o medicamento irá se distribuir por todo o organismo de acordo com suas propriedades físico-químicas (solubilidade, carga, tamanho etc.), se ele se dissolvesse homogeneamente no organismo e a sua concentração em todos os locais do organismo fosse igual àquela do plasma.

O Vd é um valor farmacocinético que fornece uma aproximação da extensão da distribuição do medicamento nos vários compartimentos hídricos do organismo. Quanto maior o valor do Vd de um medicamento, maior a quantidade do medicamento que deixou o plasma, acumulando-se nos diferentes compartimentos hídricos do organismo (espaço inter- e intracelular). Distúrbios orgânicos podem alterar o Vd; por exemplo, pode estar aumentado na insuficiência renal (devido à retenção de líquidos) e na insuficiência hepática (devido ao fluido corporal alterado e ligação a proteínas plasmáticas) ou diminuído na desidratação.

Para exemplificar uma situação hipotética do conceito de Vd, suponha que foi administrado a um cão um medicamento de distribuição homogênea por toda água do organismo. Conhecendo-se a quantidade de medicamento administrado e tendo-se a concentração plasmática do mesmo, foi calculado o Vd, sendo este de

0,6 ℓ/kg. Considerando que 60% do peso do animal é constituído de água, esse valor obtido do Vd confirma o valor teórico do volume total de água de um organismo (entre 50 e 70%).

O Quadro 4.5 mostra o Vd de alguns antimicrobianos administrados a suínos por via intravenosa; nota-se que o Vd do tianfenicol na dose de 10 mg/kg foi de 0,64 ℓ/kg, o que indica que esse medicamento teve ampla distribuição nos diferentes compartimentos hídricos do organismo animal.

Por outro lado, há alguns medicamentos que são sequestrados por compartimentos do organismo, como, por exemplo, para o meio intracelular. É o caso da tulatromicina (Quadro 4.5), que após a administração de 2,5 mg/kg, por via intravenosa, para suínos apresentou o valor de Vd de 13,2 ℓ/kg;esse valor indica que para 1 kg de suíno a concentração plasmática de tulatromicina encontrada deveria estar contida em 13,2 ℓ de água, o que obviamente é impossível. Portanto, o Vd representa um valor teórico de água contida por kg de animal que dá indicação se o medicamento fica restrito a um determinado compartimento do organismo ou é sequestrado para o meio intracelular.

Concluindo, em situações nas quais o valor de Vd seja maior ou menor do que aquele correspondente ao volume total teórico de água do organismo, isto é, aproximadamente 0,6 ℓ/kg, presume-se que o medicamento não foi distribuído uniformemente, concentrando-se em um ou mais compartimentos.

QUADRO 4.5 Volume de distribuição aparente (Vd) no estado de equilíbrio de alguns antimicrobianos administrados a suínos por via intravenosa.

Antimicrobiano	Dose (mg/kg)	Vd (ℓ/kg)
Florfenicol	20,0	1,50 ± 0,20
Sarafloxacino	5,0	1,92 ± 0,27
Tianfenicol	10,0	0,64 ± 0,34
Tulatromicina	2,5	13,2 ± 1,86

Ligação de medicamentos às proteínas plasmáticas

Uma quantidade significativa de medicamento absorvido por um organismo tende a ligar-se de forma reversível às proteínas plasmáticas. Cabe ressaltar que somente a fração livre do medicamento tem a capacidade de deixar o plasma para alcançar seu local de ação. Entre a fração ligada a proteínas plasmáticas e livre do medicamento, existe um equilíbrio dinâmico. Quando a fração livre abandona a circulação, uma nova porção do medicamento ligado se libera das proteínas, refazendo este equilíbrio. Desta forma, pode-se considerar a ligação com proteínas plasmáticas como um reservatório circulante do medicamento potencialmente ativo. Por outro lado, com a mudança nos níveis destas proteínas plasmáticas, como, por exemplo, nas hipoproteinemias, ocorre aumento da toxicidade de medicamentos que apresentam alta afinidade a essas proteínas.

A administração concomitante de dois medicamentos com alta porcentagem de ligação plasmática pode ocasionar um aumento da atividade ou da toxicidade de um deles. Isto ocorre porque estes dois medicamentos competem com os mesmos sítios de ligação dessas proteínas, havendo, portanto, o deslocamento de um deles para a forma livre, responsável pelos efeitos farmacológicos e/ou tóxicos. Assim, por exemplo, o uso de anti-inflamatórios e anticoagulantes orais, conjuntamente, leva a um aumento significativo no tempo de coagulação, quando comparado ao obtido com a utilização somente de anticoagulantes orais.

A albumina plasmática é a mais importante proteína plasmática envolvida na ligação com medicamentos, porém não é a única, estando incluídas neste grupo a betaglobulina e a glicoproteína ácida; parece haver preferência de medicamentos ácidos pela albumina e de medicamentos básicos pela betaglobulina e as glicoproteínas ácidas. Vale aqui ressaltar que, comparativamente aos mamíferos, as aves apresentam menor concentração de albumina plasmática; portanto, pode-se concluir que aqueles medicamentos que têm ligação preferencialmente com albumina, nas aves deverão se apresentar na sua forma livre, e, portanto, com maior capacidade de atingir seu local de ação.

Uma porcentagem de ligação de um medicamento a proteínas plasmáticas acima de 80% restringe sua distribuição extravascular e pode retardar ou facilitar sua eliminação, dependendo dos processos envolvidos.

Embora possam existir diferenças significativas entre as várias espécies animais em termos de ligação de inúmeros medicamentos às proteínas plasmáticas, estas, de forma geral, são pouco importantes.

Acumulação e estoque dos medicamentos nos diversos compartimentos orgânicos

Certos medicamentos, por características intrínsecas, têm maior afinidade por determinadas estruturas orgânicas, tanto que isto pode ser utilizado terapeuticamente, como, por exemplo, o acúmulo da tulatromicina (antimicrobiano macrolídio) no pulmão, sendo, portanto, muito desejável o seu emprego para o tratamento de infecções pulmonares por agentes microbianos sensíveis. Porém, na maioria das vezes, os medicamentos se acumulam de maneira inadequada, como os depósitos de tetraciclinas nos dentes e nos ossos, causando alterações indesejáveis, sobretudo em animais em fase de crescimento. Outro exemplo de sequestração ocorre na utilização de anestésicos voláteis que, por sua alta lipossolubilidade, se depositam em tecido gorduroso do organismo, retornando depois à corrente sanguínea.

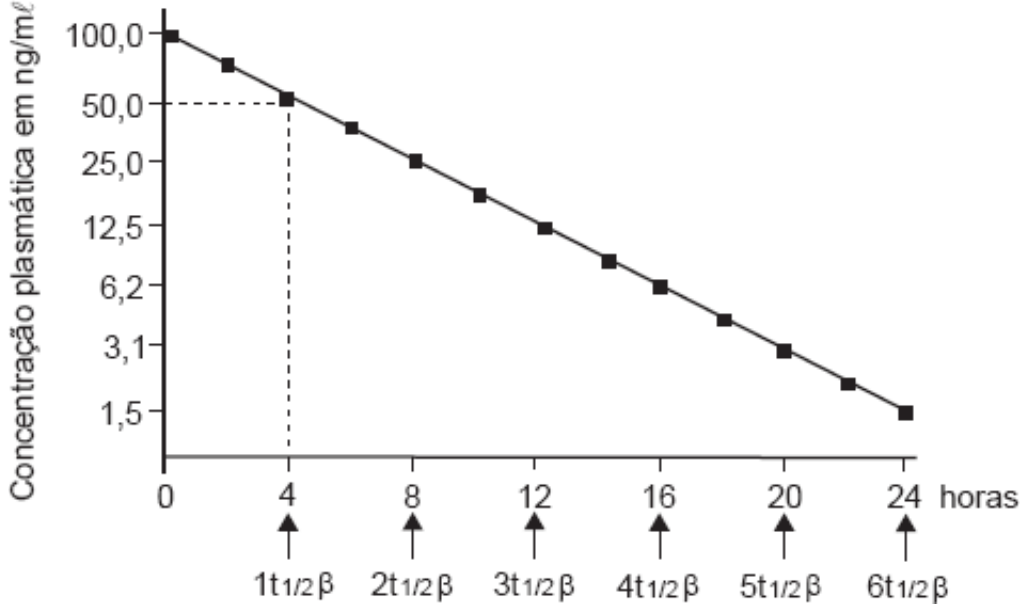
Os conhecimentos sobre acumulação e estoque de medicamentos no organismo são importantes para o cálculo da dose necessária para se obter a concentração de medicamento livre, suficiente para causar o efeito terapêutico desejado, e não os efeitos adversos.

Este conjunto de informações sobre acumulação nos diversos compartimentos orgânicos tem importância principalmente quando da utilização de doses repetidas, uma vez que ao ultrapassar a saturabilidade desses depósitos, a concentração do medicamento livre no plasma pode aumentar rapidamente, levando a efeitos tóxicos de natureza grave.

Meia-vida de eliminação (t½β)

Outro dado importante para o estudo farmacocinético é o de meia-vida de eliminação (t½β), definida como o tempo necessário para que a concentração plasmática de um determinado agente terapêutico se reduza à metade. Exemplificando: a concentração de um medicamento, após a administração intravenosa de uma única dose, é de 100 ng/mℓ de sangue; após 4 horas, esta concentração se reduz para 50 ng/mℓ de sangue. Portanto, para este medicamento a t½b é de 4 horas, isto é, o tempo necessário para que a concentração sanguínea caia pela metade, como ilustrado pela Figura 4.5 (meia-vida)**.**

O cálculo da meia-vida é feito a partir de uma única dose de um medicamento injetado intravenosamente e, com o decorrer do tempo, tomam-se medidas seguidas da concentração sanguínea desta substância; após este procedimento, constrói-se uma curva de concentração do medicamento no plasma (em ng ou µg/mℓ), em escala logarítmica neperiana (ln, cuja a base é 2,718 – expressa, de forma mais adequada, o decaimento da concentração plasmática de um medicamento) *versus* o tempo (em horas), a partir da qual se calcula o tempo necessário para que a concentração do medicamento no plasma caia pela metade (Figura 4.5).



■ **Figura 4.5** Curva de queda da concentração plasmática de um medicamento administrado por via intravenosa para o cálculo da meia-vida de eliminação ($t_{¼}\beta$). A concentração (ng/mℓ) é expressa em escala logarítmica neperiana (ln) *versus* tempo em horas (para detalhes, ver texto).

A meia-vida de eliminação é importante para estimar:

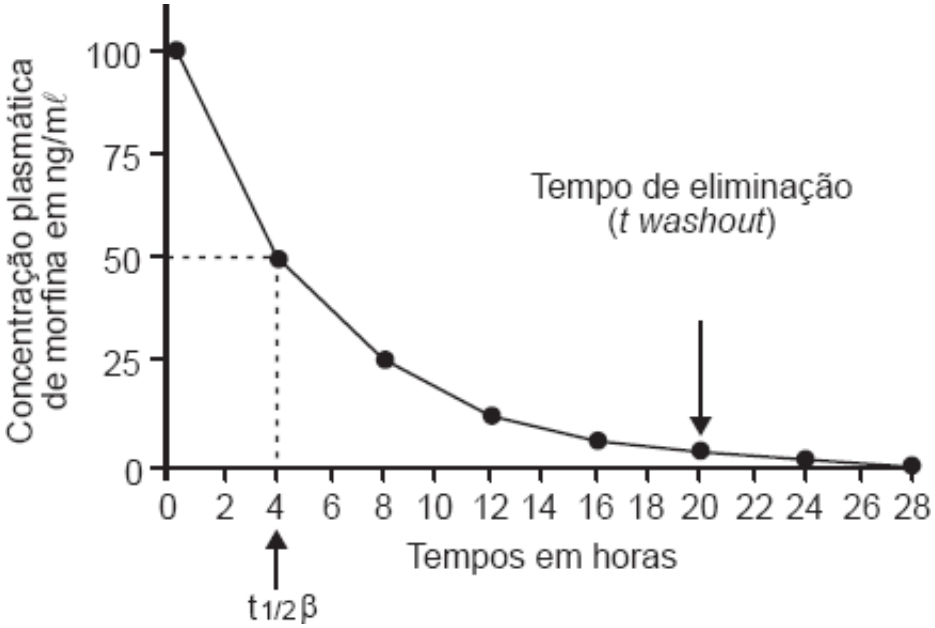
- **A duração da ação após uma única dose**: após uma única dose de um determinado medicamento, quanto maior a meia-vida, maior o tempo durante o qual a concentração plasmática do medicamento permanecerá no intervalo de efetividade farmacológica ou mesmo alcançará a dose tóxica
- **O tempo necessário para a eliminação plasmática do medicamento (*t washout*)**: a meia-vida de eliminação também é útil para determinar o período que um determinado medicamento será efetivamente eliminado do organismo, após a descontinuação da administração do mesmo. Assim, leva-se uma t½β para eliminar 50% da concentração plasmática total do medicamento, duas t½β para eliminar 75%, três para 87,5% e quatro para eliminar 93,75%. O tempo de eliminação total é estimado entre quatro e cinco t½β; este tempo também é chamado de *t washout*. A Figura 4.6 ilustra o cálculo do *t washout* para morfina, cuja t½β é de 4 horas para determinada espécie animal; portanto, para alcançar o tempo de eliminação total deste medicamento após uma única dose injetada, leva de 16 a 20 horas, ou seja, após 20 horas, a concentração plasmática deste opioide será praticamente zero
- **A frequência da dose**: a meia-vida de eliminação pode também ser utilizada para estimar o intervalo de tempo apropriado entre as administrações de determinado medicamento para a manutenção da terapia medicamentosa. Se, por exemplo, o alvo da terapia for minimizar as flutuações plasmáticas que ocorrem nas concentrações do medicamento após doses repetidas, será mais adequado manter intervalos de tempo menores e doses menores, pois dessa forma as flutuações das concentrações plasmática no equilíbrio dinâmico (*steady state*) serão menores do que as que ocorrem quando se administram doses maiores em intervalos de tempo maiores
- **O tempo necessário para alcançar o equilíbrio dinâmico (*steady state*)**: a meia-vida de eliminação é uma importante variável para responder perguntas tais como: “Quanto tempo levará para a concentração plasmática de determinado medicamento administrado em múltiplas doses alcançar o estado de equilíbrio dinâmico ou steady state?” Quando medicamentos são administrados prolongadamente, eles podem se acumular no organismo até que a quantidade administrada em um determinado período de tempo seja igual à quantidade eliminada no mesmo período. Quando isto ocorre, a concentração plasmática alcançará um *platô*, caracterizando o estado de equilíbrio dinâmico (*steady state*). O tempo necessário para alcançar o *steady state* é determinado pela meia-vida de eliminação do medicamento, e, na maioria das situações clínicas, assume-se que o *steady state* leve em média de quatro a cinco meias-vidas para ser alcançado.

A Figura 4.7 mostra uma curva hipotética da concentração plasmática *versus* tempo, na qual um

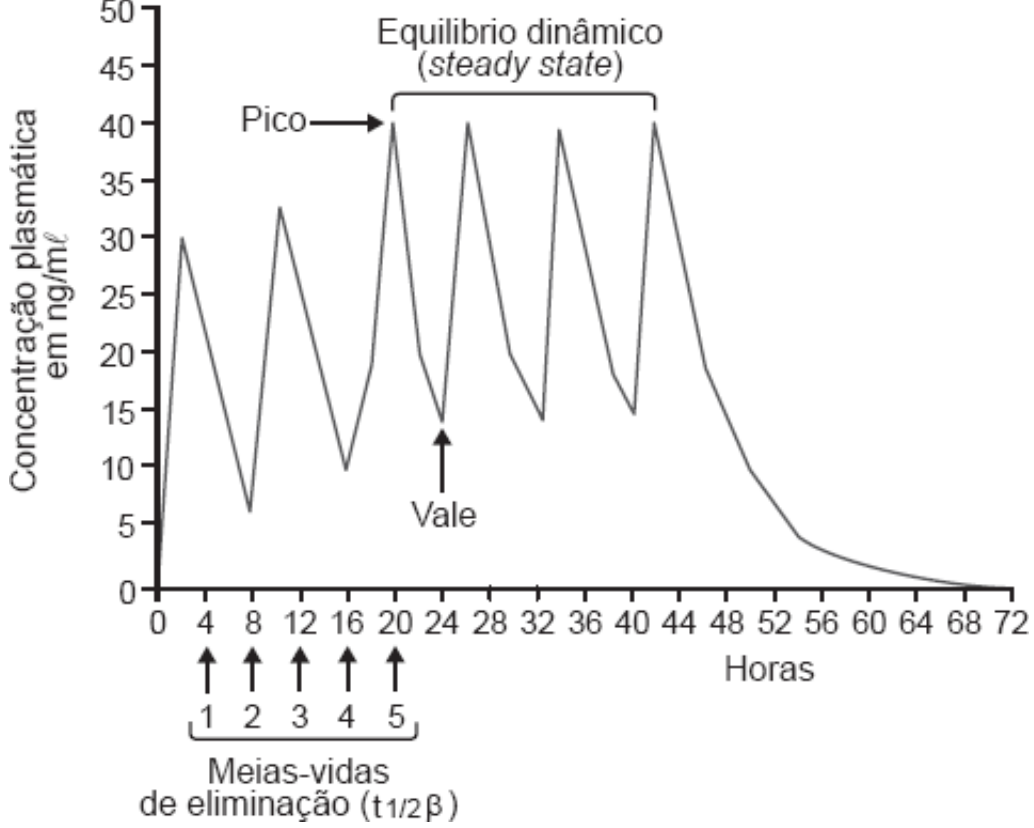
medicamento que apresenta meia-vida de eliminação de 4 horas foi administrado por via oral a cada 8 horas. É possível notar que a partir da 20ª hora as concentrações plasmáticas se estabilizam, oscilando entre 15 (vale) e 40 ng/mℓ (pico), indicando que foi atingido o estado de equilíbrio dinâmico ou *steady state*

Deve ser ressaltado que, quando se administra um medicamento em doses múltiplas, como, por exemplo, antimicrobianos, falhas na posologia podem acarretar oscilações na concentração plasmática, que podem levar a concentrações subterapêuticas, o que, no caso da terapia antimicrobiana, pode favorecer a resistência bacteriana

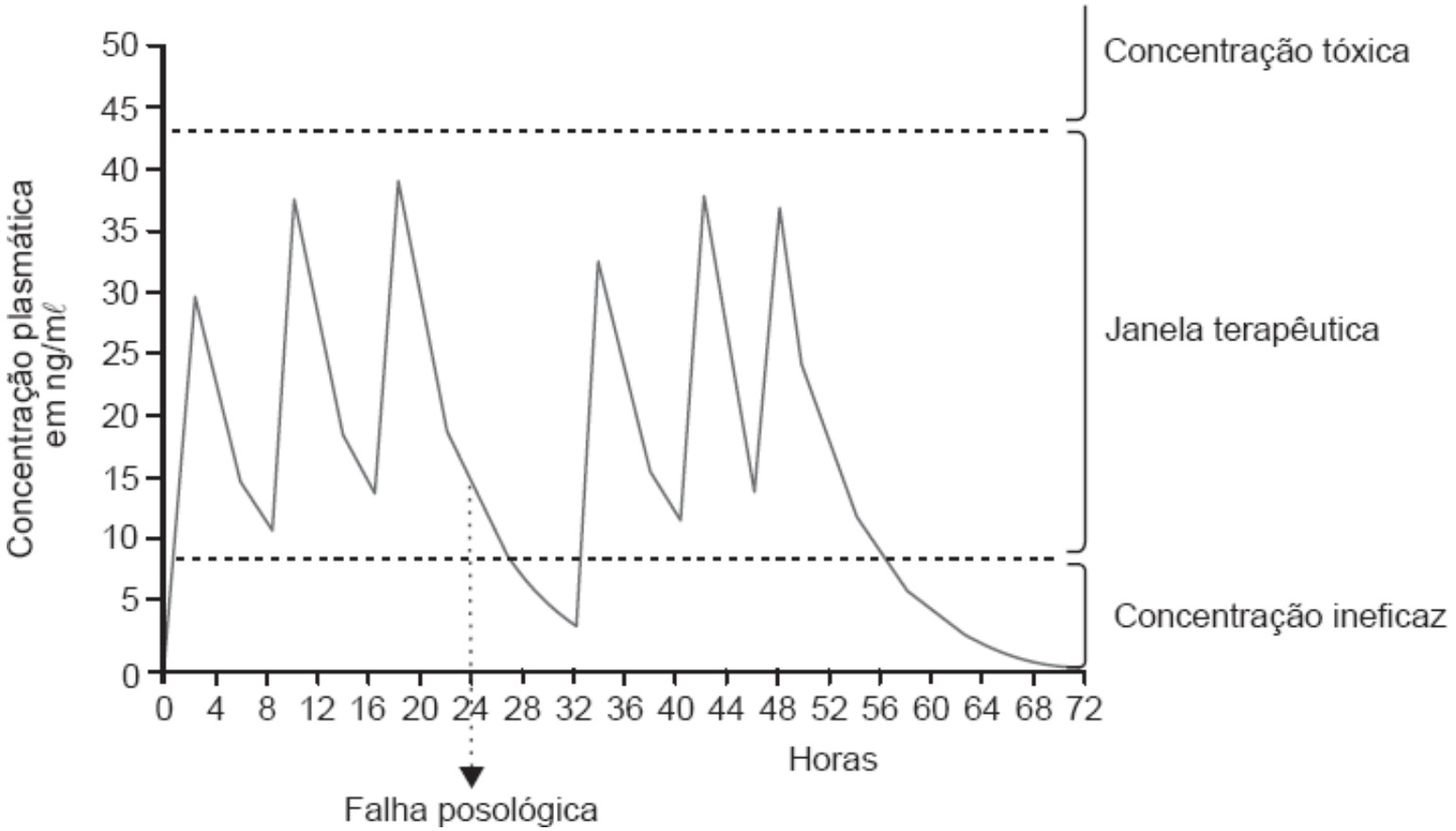
A Figura 4.8 ilustra oscilações na concentração plasmática de um medicamento administrado a cada 8 horas, quando houve falha na posologia, ocasionando a ocorrência de concentrações ineficazes para produção da resposta terapêutica; entre a 28ª e a 32ª hora as concentrações plasmáticas ficaram abaixo da **janela terapêutica**, que é a faixa entre a concentração mínima eficaz e a concentração máxima eficaz



■ **Figura 4.6** Curva de queda da concentração plasmática da morfina (ng/mℓ) *versus* tempo em horas. A morfina foi administrada por via intravenosa em dose única. Os dados obtidos foram utilizados para o cálculo do tempo de eliminação (*t washout*) a partir do tempo de meia-vida de eliminação (t½β) da morfina, que é de aproximadamente 4 horas na espécie animal estudada. O *t washout* neste estudo é de aproximadamente 20 horas (ou seja, quatro a cinco t½β).



■ **Figura 4.7** Curva da concentração plasmática *versus* tempo, na qual um medicamento que apresenta meia-vida de eliminação de 4 horas foi administrado por via oral a cada 8 horas. É possível notar que a partir da 20ª hora as concentrações plasmáticas se estabilizam, oscilando entre 15 (vale) e 40 ng/mℓ (pico), indicando que foi alcançado o estado de equilíbrio dinâmico ou *steady state*.



■ **Figura 4.8** Curva da concentração plasmática *versus* tempo, mostrando as variações da concentração plasmática de um medicamento administrado por via oral em dose múltiplas a cada 8 horas, na qual houve falha na posologia às 24 horas.

Exemplificando o conceito de janela terapêutica: para uma determinada espécie animal a dose diária recomendada de um determinado medicamento pode variar de 20 a 40 mg por quilo de peso; portanto, se o animal tiver 10 kg de peso corporal, a dose diária pode ser no mínimo de 200 mg e, no máximo de 400 mg do medicamento. Assim, a janela terapêutica (dose recomendada) diária para este medicamento para um animal com o peso corporal de 10 kg pode variar de 200 mg a 400 mg

Vale aqui comentar, ainda, o conceito de **índice terapêutico** (IT), também chamado **margem de segurança**, que é a relação entre a dose tóxica e a dose efetiva. Supondo uma situação na qual o IT considere a relação entre a concentração farmacológica plasmática média efetiva (dose efetiva 50% − DE50) e a concentração plasmática que inicia os efeitos tóxicos (dose tóxica 1% − DT1) de um medicamento que apresenta uma janela terapêutica entre as concentrações plasmáticas de 100 a 200 ng/dl, com valor médio de aproximadamente 150 ng/dl (DE50), e que um determinado efeito tóxico inicia-se acima de 800 ng/dl (DT1); tem-se, portanto, como IT o valor de aproximadamente 5,3 (DT1/DL50 = 800/150). Considera-se que os valores mais adequados do IT de um medicamento devem ser superiores a 10 para acarretar maior segurança na sua utilização

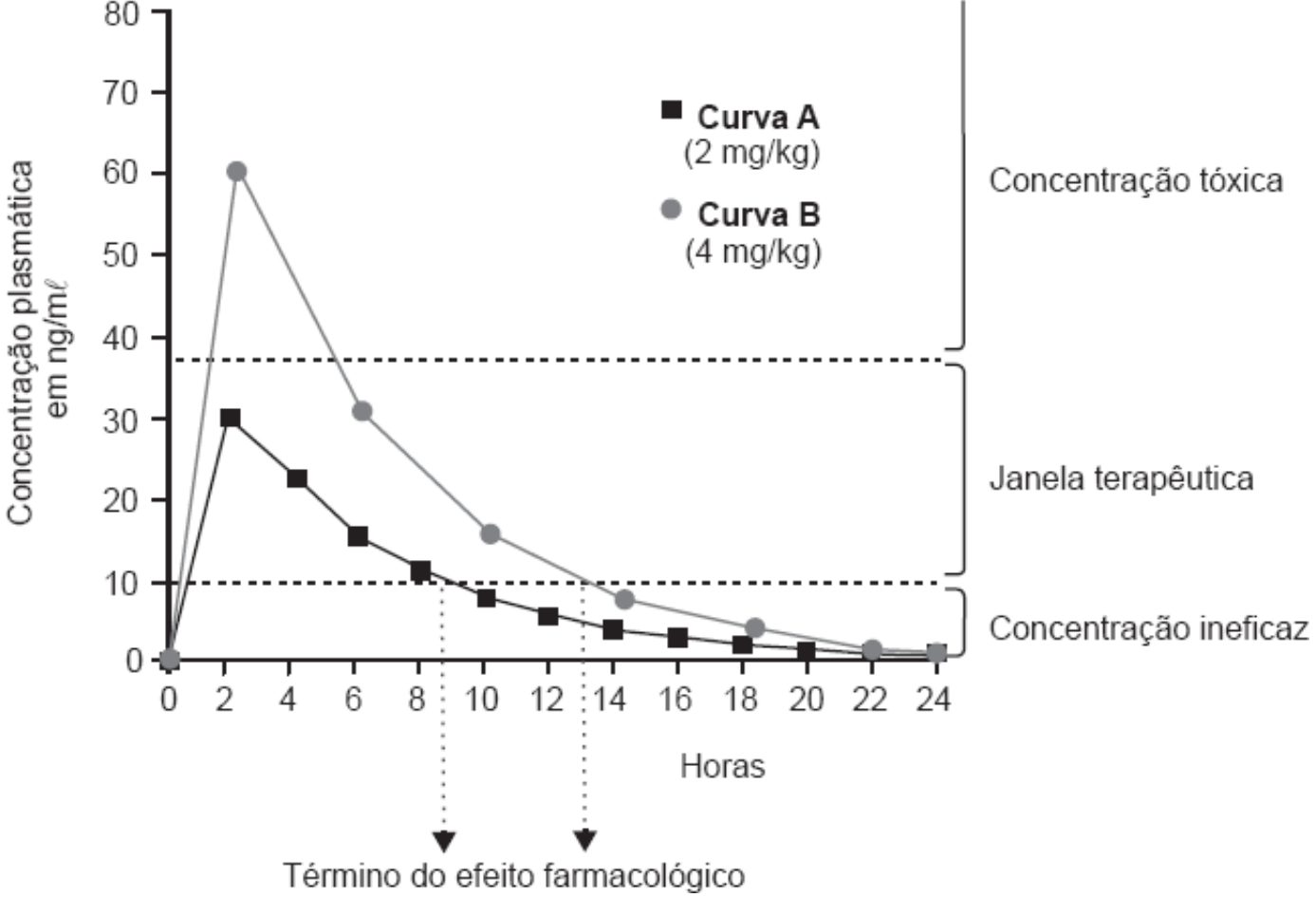
- **A alteração de esquema terapêutico sem estudo prévio farmacocinético**: não se deve efetuar qualquer mudança na posologia estabelecida do produto farmacêutico sem o respaldo de estudo prévio farmacocinético, pois vários fatores podem modificar a concentração eficaz do medicamento e acarretar efeitos indesejáveis. A Figura 4.9 ilustra duas curvas de concentração plasmática *versus* o tempo em uma situação hipotética na qual foi proposto dobrar a dose terapêutica de um medicamento para o tratamento de um processo inflamatório em um cão, a fim de ampliar o intervalo entre as administrações de uma dose a cada 8 horas para o intervalo a cada 12 horas. A curva A representa o medicamento administrado na dose de 2 mg/kg e a curva B, na dose de 4 mg/kg. Pode-se notar que a administração do medicamento na dose de 2 mg/kg permitiu a obtenção de concentrações plasmáticas dentro da janela terapêutica, e a dose de 4 mg/kg ultrapassou a janela terapêutica e fez com que fossem atingidas concentrações plasmáticas capazes de desencadear efeitos tóxicos, o que é indesejável.

BIOTRANSFORMAÇÃO DE MEDICAMENTOS

A biotransformação consiste na transformação química de substâncias, sejam elas medicamentos ou agentes tóxicos, dentro do organismo vivo, visando favorecer sua eliminação. Este processo permite a formação de metabólitos que são habitualmente mais polares e menos lipossolúveis do que a molécula original, favorecendo a eliminação desta. A biotransformação não apenas favorece a eliminação de um medicamento, como também, com frequência, resulta na inativação farmacológica deste. Contudo muitos metabólitos de medicamentos apresentam ainda atividade farmacológica, podendo provocar efeitos similares ou diferentes das moléculas originais, e podem também ser responsáveis por importantes efeitos tóxicos que se seguem à sua administração.

Os animais terrestres desenvolveram mecanismos enzimáticos localizados no fígado responsáveis pela biotransformação de compostos lipossolúveis; estas enzimas metabolizadoras localizam-se celularmente no retículo endoplasmático liso.

Toda substância química absorvida pelo sistema gastrintestinal vai obrigatoriamente até o fígado através da veia porta, no qual é biotransformada (**efeito de primeira passagem**), para posteriormente poder alcançar o restante do organismo. No entanto, o fígado não é o único local em que se dá a biotransformação de medicamentos e agentes tóxicos. Muitos outros órgãos e tecidos possuem enzimas que normalmente biotransformam substratos endógenos, podendo também biotransformar substratos exógenos com suficiente semelhança molecular com seus substratos endógenos naturais.



■ **Figura 4.9** Curvas de concentração plasmática *versus* tempo de um medicamento administrado por via oral. A **curva A** mostra a concentração plasmática após a administração da dose de 2 mg/kg, e a **curva B**, a concentração plasmática após a administração de 4 mg/kg. Note que a maior dose ultrapassou a janela terapêutica e possibilitou alcançar a faixa da concentração tóxica.

Nos processos de biotransformação de medicamentos há duas etapas, ou seja, as reações de fase I e de fase II (Figura 4.10).

Reações de fase I

Antes dos comentários sobre as reações de fase I, faz-se necessário algum conhecimento sobre o citocromo P-450, componente primordial para a biotransformação de substância químicas (medicamento, agentes tóxicos etc.).

O citocromo P-450 recebeu este nome em 1961 por causa do pigmento (P), que, após estar ligado ao monóxido de carbono, absorvia luz em 450 nm do espectro luminoso. A partir dos meados da década de 1960 este pigmento foi associado a enzimas ligadas ao metabolismo de medicamentos e de esteroides. Na década de 1970 foi aventada a possibilidade da existência de pelo menos seis tipos diferentes de enzimas P450.

No início da identificação das enzimas do citocromo P-450, a grande dificuldade foi a associação destas às partes hidrofóbicas da membrana celular e, portanto, tornava-se difícil a purificação e a definição do número de proteínas envolvidas. Porém, com o avanço das técnicas ligadas à purificação do mRNA no início dos anos 1980, foram isolados os primeiros cDNA codificando as proteínas ligadas ao citocromo P-450, e a partir destas descobertas, estas enzimas receberam a identificação com as três letras maiúsculas CYP.

■ **Figura 4.10** Fases da biotransformação de medicamentos.

Com a evolução das técnicas de biologia molecular, descobriram-se diferentes isoenzimas CYP, e a comparação entre as sequências de bases do DNA mostrou semelhanças entre as CYP de bactérias quando comparadas com as dos seres humanos, indicando a existência de uma superfamília originária de genes ancestrais comuns com pelo menos três milhões de anos.

Atualmente, existem 270 diferentes famílias de genes codificando as CYP. Exemplificando: os seres humanos apresentam 57 genes codificando as CYP e 33 pseudogenes agrupados em 18 famílias e 42 subfamílias. Cabe ressaltar que este número a cada dia se altera com a descoberta de novas isoenzimas.

A nomenclatura proposta para estas isoenzimas é feita levando-se em consideração as famílias e subfamílias que codificam as CYP com base na porcentagem de sequências idênticas de aminoácidos que cada isoenzima apresenta. Assim, as enzimas com mais de 40% de sequências idênticas pertencem à mesma família que será designada por numeral arábico colocado após as letras CYP (p. ex., CYP1 e CYP2). Quando a semelhança ultrapassar a 55%, as enzimas pertencerão à mesma subfamília que será identificada por letras maiúsculas (p. ex., CYP1A e CYP1B). Pode ocorrer a descoberta de uma segunda enzima com mais de 55% de sequências iguais; para diferenciar esta da primeira, será então colocado um algarismo arábico (p. ex., a CYP1A1 e CYP1A2).

A seguir, é dado um exemplo ilustrativo desta nomenclatura das enzimas do citocromo. A CYP27A, também chamada de esterol 27-hidroxilase, e a CYP27B, chamada de vitamina D_3 24-hidroxilase, são isoenzimas pertencentes à família CYP27, por terem em sua constituição por volta de 40% das sequências de aminoácidos iguais. No entanto, cada uma delas pertence a uma subfamília distinta, sendo a primeira denominada de CYP27A e a segunda, CYP27B, pois estas duas isoenzimas têm mais de 55% de diferença na sequência de seus aminoácidos.

As reações de fase I acontecem, normalmente, no sistema microssomal hepático no interior do retículo endoplasmático liso. Estas reações em geral convertem o medicamento original em metabólitos mais polares por oxidação, redução ou hidrólise. Os metabólitos resultantes podem ser mais ativos do que a molécula original (substâncias com estas características são denominadas de profármacos ou promedicamentos), menos ativos ou inativos.

Um dos processos básicos das reações de fase I é a hidroxilação, que é catalisada por uma das isoenzimas CYP, aqui denominada genericamente de citocromo P-450, e exige também a nicotinamida-adenina-dinucleotídio-fosfato (NADPH), a nicotinamida-adenina-dinucleotídio (NADH) e oxigênio molecular. Esta via oxidativa, análoga à cadeia de transporte de elétrons que ocorre na mitocôndria, tem como principal componente uma proteína heme (famílias CYP1, CYP2 e CYP3) que catalisa a oxidação de medicamentos. Estas enzimas também são denominadas de “oxigenases de função mista” ou ainda “mono-oxigenases”.

A Figura 4.11 mostra em detalhes esta reação. Assim tem-se:

- O medicamento **RH_2** combina-se com o citocromo P-450 no estado oxidado (**$P\text{-}450^{+++}$**) para formar um complexo medicamento-citocromo P-450 oxidado (**$RH_2\text{-}P\text{-}450^{+++}$**)
- O NADPH é formado a partir do NADP pela ação da glicose-6-fosfato desidrogenase e outras enzimas oxidativas ligadas ao NADP
- O complexo medicamento-citocromo P-450 oxidado (**$RH_2\text{-}P\text{-}450^{+++}$**) é convertido em medicamento-citocromo P-450^{++} (**$RH\text{-}P\text{-}450^{++}$**, em que Fe^{3+} oxidado é reduzido a Fe^{2+}) pela flavoproteína NADPH-citocromo-redutase, que transfere um próton e dois elétrons a partir do NADPH
- O complexo medicamento-citocromo P-450^{++} é oxidado por uma molécula de O_2 e sofre uma reordenação interna
- A NADH-citocromo-b_5 redutase (também uma flavoproteína) transfere um segundo próton e dois elétrons do NADH para o citocromo-b_5
- O citocromo-b_5 passa então estes redutores para o complexo oxigenado medicamento-citocromo P-450, que sofre um rearranjo interno

- O complexo finalmente divide-se em uma molécula de medicamento hidroxilada **(RHOH)**, uma molécula de água e três citocromos P-450 oxidados livres, que estão prontos para recomeçar o ciclo com uma nova molécula de medicamento.

As reações catalisadas pelas CYP incluem N- e O-dealquilação, hidroxilação de anel aromático e de cadeia lateral, formação de sulfóxido, N-oxidação, N-hidroxilação, desaminação das aminas primárias e secundárias e substituição de um átomo de enxofre por um de oxigênio, como ilustrado na Figura 4.12.

Reações de fase II ou sintéticas

Reações de fase II, denominadas também de reações sintéticas ou de conjugação, envolvem o acoplamento entre o medicamento ou seu metabólito a um substrato endógeno, como ácido glicurônico, radicais sulfatos, acetatos ou ainda aminoácidos.

Os produtos das oxidações originados da fase I podem, na fase II, sofrer reações mais profundas, que, em geral, inativam os medicamentos quando estes ainda apresentam atividade farmacológica, levando frequentemente a um aumento na sua hidrossolubilidade. Algumas destas reações são catalisadas por enzimas citoplasmáticas e algumas por enzimas citocrômicas, agindo separadamente ou em combinação. Dentre estas, uma das mais importantes é a conjugação com ácido glicurônico. O ácido uridino-difosfoglicurônico (UDPGA) é capaz de combinar-se com moléculas receptoras, que podem ser bases ou ácidos fracos, fenóis ou alcoóis, formando os glicuronídeos (Figura 4.13).

Outro tipo de conjugação possível é com o glutation, que exerce papel extremamente importante na proteção dos hepatócitos e de outras células contra lesões tóxicas. Os produtos desta conjugação são normalmente os ácidos mercaptúricos.

Outras reações de conjugação ocorrem exclusivamente no citoplasma. Entre elas tem-se:

- Conjugação com sulfato, que fornece vários derivados sulfatados originários de compostos orgânicos hidroxílicos alinfáticos e aromáticos, tais como fenol, cloranfenicole hormônios sexuais. Este tipo de conjugação ocorre em vários estágios e envolve várias enzimas

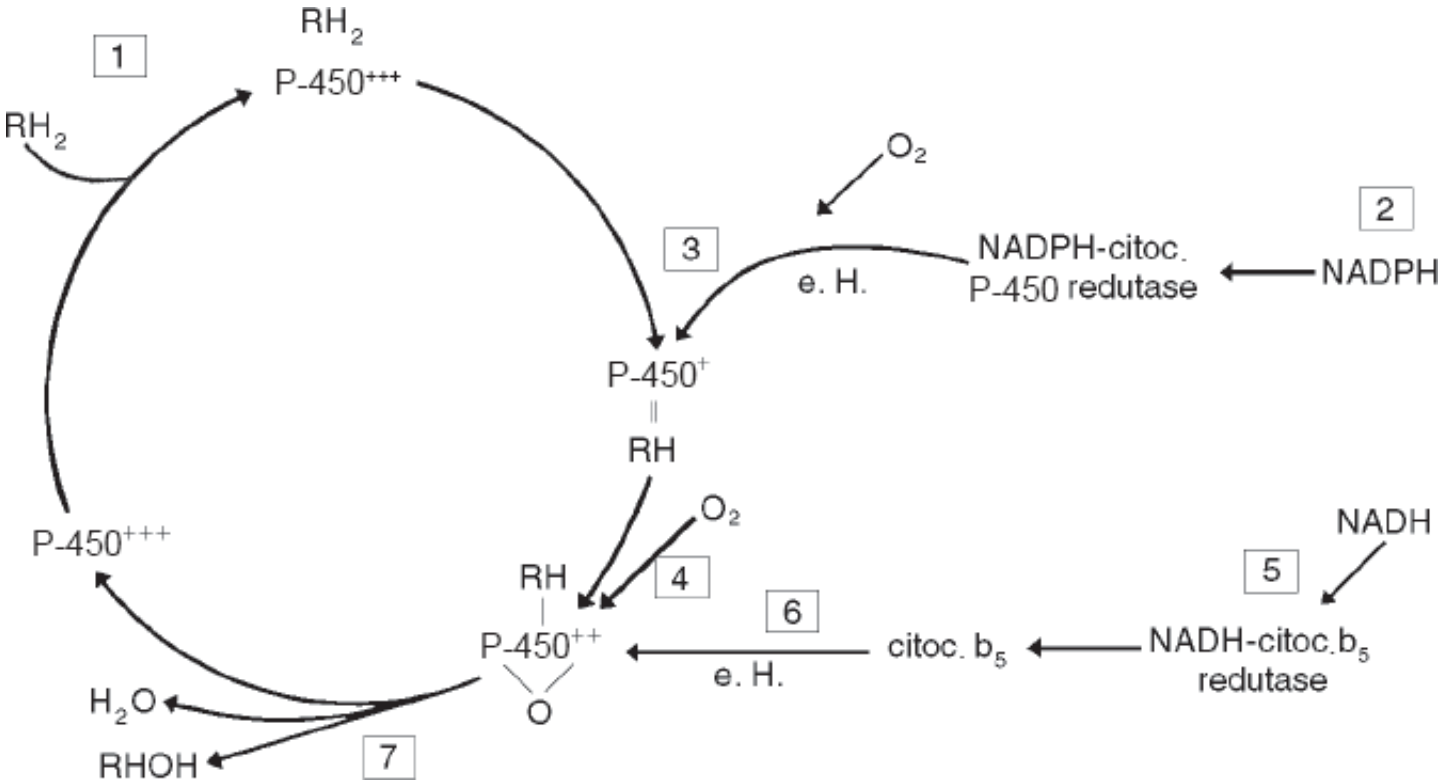
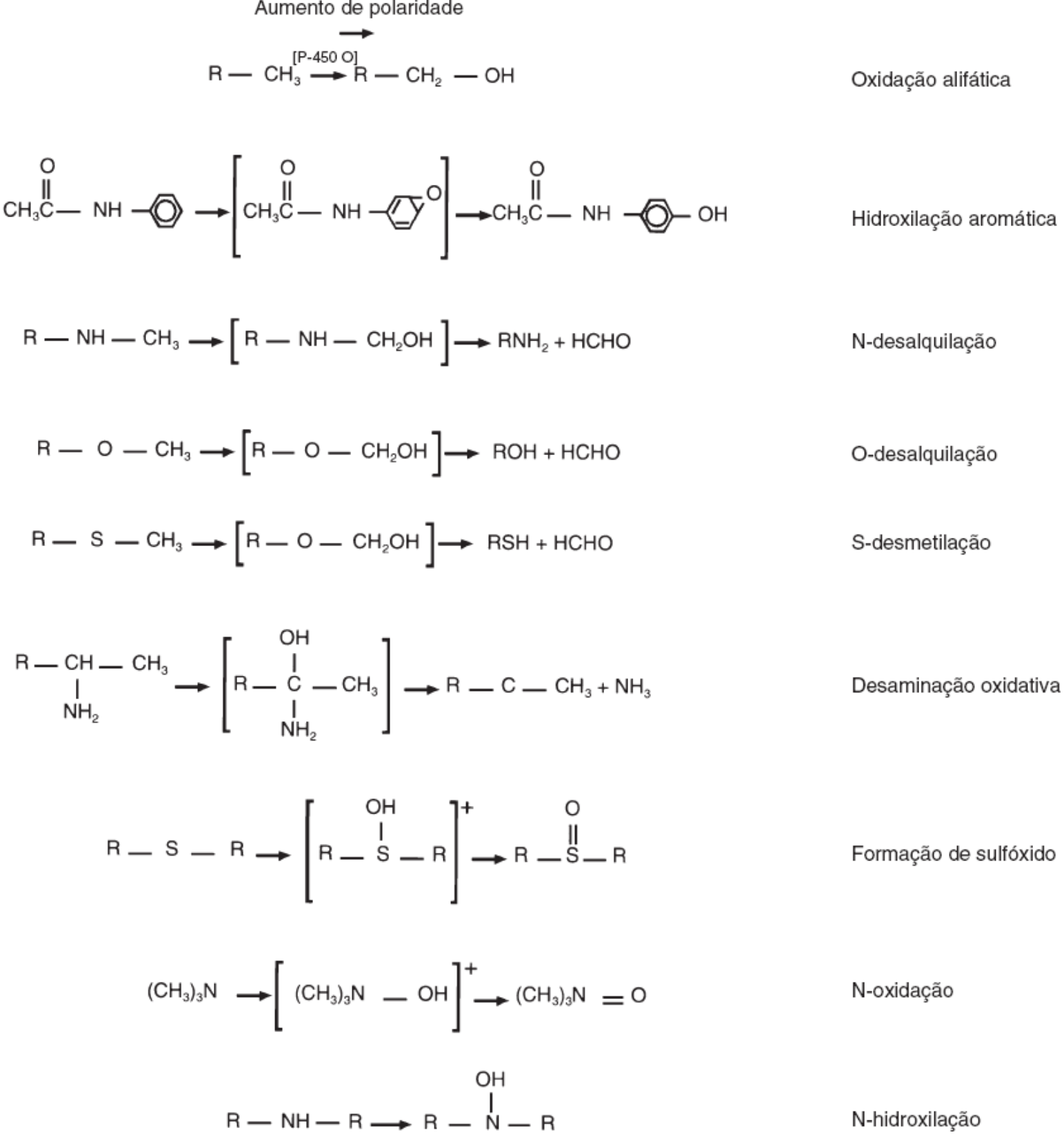


Figura 4.11 Representação esquemática da via de reação da oxidase de função mista catalisada pelo sistema citrocromo P-450.



■ **Figura 4.12** Reações de biotransformação de fase I de medicamentos.

- Conjugação com radical acetato; isto é, acetilação que origina produtos acetilados, com maior polaridade o que produz facilitação nos processos de excreção de agentes químicos
- Conjugação com glicina ou glutamina ocorre envolvendo a coenzima A (CoA).

  Estas reações estão ilustradas na Figura 4.13.

EXCREÇÃO DE MEDICAMENTOS

Basicamente, um medicamento pode ser excretado após biotransformação ou mesmo na sua forma inalterada.

Os três principais órgãos responsáveis pela excreção de medicamentos são: os rins, no quais os medicamentos hidrossolúveis são excretados; o fígado, no qual, após biotransformação, os medicamentos são excretados pela bile; e os pulmões, responsáveis pela excreção de medicamentos voláteis.

Pequenas quantidades de medicamentos podem também ser excretadas pela saliva ou suor.

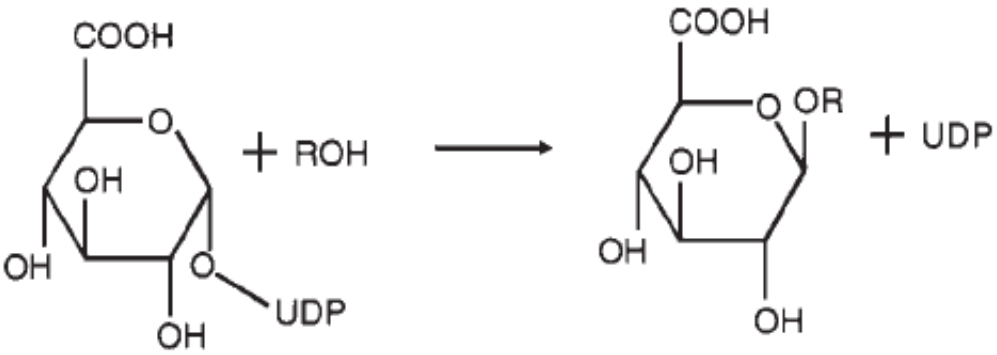
Em animais de produção ganha importância também a excreção pelo leite e pelo ovo.

Excreção renal

A excreção renal constitui o principal processo de eliminação de medicamentos, principalmente os polares ou pouco lipossolúveis em pH fisiológico. Porém, cabe ressaltar que, fora estes fatores intrínsecos ao medicamento, outros fatores podem interferir com sua excreção renal, como, por exemplo, alta ligação com proteínas plasmáticas (acima de 80%), que impossibilita ao medicamento ligado atravessar os poros das membranas do glomérulo.

Alguns medicamentos com capacidade de penetrar no líquido tubular, via filtração glomerular e excreção tubular proximal, podem apresentar também uma baixa taxa de excreção renal; este fato pode ser explicado pela reabsorção que eles sofrem na porção distal do néfron. Medicamentos com caraterísticas de ácidos orgânicos fracos com pK por volta de 3, como é o caso dos salicilatos, quando dissolvidos em pH ácido, como os encontrados na urina de cães e gatos, encontram-se em maior proporção na forma molecular (destituídos de carga ou apolares), portanto, são facilmente reabsorvidos por difusão passiva pelas membranas celulares, de volta para o interior do organismo. Este fato fornece a base para tratamentos das intoxicações de animais que sofreram ingestão excessiva de determinados medicamentos, pois é pela alcalinização da urina que ocorre um aumento da excreção de ácidos orgânicos fracos e é por meio da acidificação da urina que se favorece a excreção de medicamentos com caráter básico.

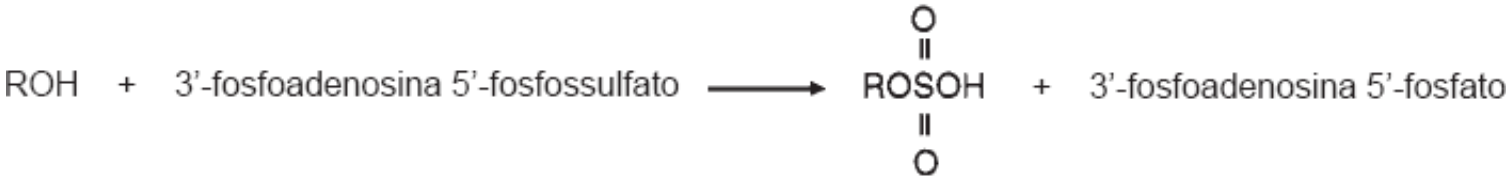
I. Síntese de glicuronídeo (microssômica)



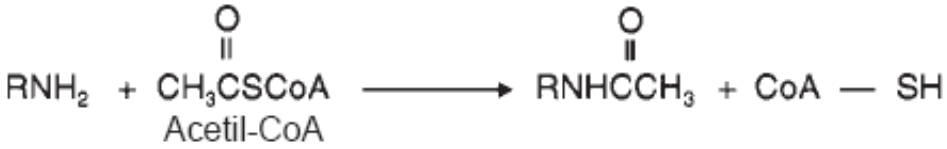
UDP – ácido glicurônico

II. Outras reações de conjugação

Conjugação de sulfato



Acetilação



Conjugação com glicina

■ **Figura 4.13** Reações de conjugação da fase II de medicamentos.

Carnívoros, como cães e gatos, apresentam pH urinário com características ácidas, oscilando normalmente entre 5 e 7. Para herbívoros (bovinos, equinos e ovinos) o pH urinário tende a ser alcalino, oscilando entre 7 e 8. Cabe ressaltar, no entanto, que em qualquer espécie animal o pH urinário poderá oscilar fora do proposto normalmente para a espécie, de acordo com os hábitos alimentares.

O transporte de certos medicamentos e seus metabólitos por carreadores ocorre no túbulo proximal do rim com gasto de energia. Estes sistemas podem apresentar certa inespecificidade, responsável tanto pela excreção de substâncias de caráter ácido como as de caráter básico; no entanto, estes mesmos sistemas apresentam saturabilidade.

A administração simultânea de dois medicamentos que sirvam de substrato para o mesmo processo de excreção mediada por transportador tende a prejudicar a excreção de um deles; exemplo disto é a administração conjunta de probenicida e penicilina G, causando menor secreção tubular do antibiótico.

A eliminação de um medicamento pode ser expressa pela depuração renal ou *clearance renal*, que é definida como o volume de plasma que contém a quantidade de substância que é removida pelo rim por unidade de tempo (ℓ/h ou mℓ/min). Este valor é calculado a partir da fórmula:

$$\text{Depuração renal} = \frac{\text{concentração urinária (ou } \textit{clearance} \text{ renal)}}{} \times \frac{\text{velocidade do fluxo urinário}}{\text{concentração plasmática}}$$

A depuração renal varia acentuadamente para diferentes medicamentos e é fundamental para determinação da dosagem (dose por unidade de tempo).

A depuração total descreve a eficiência com que ocorre a eliminação de um medicamento em um organismo. Esta eliminação se refere à excreção do medicamento não modificado, isto é, na sua forma original, pelas diversas vias de excreção.

A depuração total (Cl_{total}) é a soma de todos os processos de eliminação, ou seja, a depuração renal (Cl_{renal}) e a depuração extrarrenal ($Cl_{extrarrenal}$):

$$Cl_{total} = Cl_{renal} + Cl_{extrarrenal}$$

A depuração renal de um medicamento é o resultado de três processos: (a) filtração glomerular; (b) secreção ativa nos túbulos proximais; e (c) reabsorção passiva da urina para o sangue ao longo de todo o túbulo renal. Ou seja:

$$Cl_{renal} = \text{filtração} + \text{secreção} - \text{reabsorção}$$

- **Filtração glomerular**: como todo o sangue existente no organismo passa através dos glomérulos renais, cerca de 10% deste é filtrado para os túbulos renais (taxa de filtração glomerular) e somente o medicamento não ligado às proteínas plasmáticas passa para este filtrado. A creatinina e a inulina são substâncias que não se ligam às proteínas plasmáticas, não são secretadas e nem reabsorvidas. Isto permite que suas depurações sejam utilizadas como medidas da taxa de filtração glomerular
- **Secreção ativa nos túbulos proximais**: os túbulos proximais contêm pelo menos dois tipos de transporte ativo (bombas) para transportar o medicamento do sangue para o túbulo renal, e este mecanismo é denominado secreção tubular. Os dois sistemas de transporte, um para ácidos fracos e um para bases fracas, permitem que haja competição para a excreção. Entretanto, medicamentos somente competem se pertencerem à mesma classe química, ou seja, ácidos competem com ácidos e bases com bases. Exemplificando, a probenicida, um ácido fraco, é associada com a penicilina, também um ácido fraco, reduzindo a depuração renal da penicilina e, consequentemente, intensificando e prolongando a ação deste antibiótico
- **Reabsorção passiva da urina para o sangue ao longo de todo o túbulo renal**: grande parte do filtrado plasmático é reabsorvida durante sua passagem pelos túbulos renais, sendo que somente 1% do filtrado inicial aparecerá finalmente na urina.

A reabsorção do medicamento dos túbulos renais de volta para o sangue fica na dependência da capacidade deste de atravessar as membranas dos túbulos e retornar aos capilares sanguíneos, e também do grau de ionização do medicamento no pH urinário. Sabe-se que medicamentos não ionizáveis no pH urinário atravessarão mais facilmente as células dos túbulos e cairão novamente na corrente sanguínea. Portanto, a depuração renal varia com a concentração do medicamento no filtrado, bem como com o pH urinário. Porém, cabe ressaltar que quando existe no animal uma disfunção renal, a depuração de creatinina fornecerá um guia simplificado para a redução de dose de medicamentos que são excretados por esta via.

A creatinina sérica é determinada tanto pela taxa de produção desta pelo músculo quanto pela taxa de eliminação renal. O ajuste da dose de um determinado medicamento geralmente é necessário quando este é excretado em mais do que 50% por eliminação renal e quando a função renal do animal tratado estiver com valores menores que 50% da função renal normal.

A **depuração extrarrenal** corresponde à somatória das depurações hepáticas e das depurações metabólicas provenientes das biotransformações que ocorrem em diferentes órgãos como pulmões, intestinos

etc.

Define-se **depuração hepática** como o volume de sangue hepático totalmente livre de um medicamento por unidade de tempo. Esta depuração engloba o volume de medicamento excretado por via biliar e o volume de medicamento biotransformado pelos hepatócitos.

Excreção biliar

Alguns medicamentos e seus respectivos metabólitos são eliminados por via hepática por intermédio da bile.

Vários fatores determinam a excreção biliar, como, por exemplo, o peso molecular (PM) e a polaridade da molécula do medicamento a ser eliminado, sendo o principal o tamanho da molécula. Estudos feitos em ratos mostraram que medicamentos com PM variando entre 150 e 700 apresentam correlação positiva entre o aumento do PM e a excreção preferencial biliar, e, consequentemente, respectiva diminuição da excreção urinária. A excreção urinária é preferencial para a eliminação de quase todos os medicamentos com PM menor que 250, ao passo que se torna desprezível para compostos com PM maior que 800, sendo, neste caso, preferencial a excreção biliar.

O mesmo fenômeno foi relatado em outras espécies animais, mas com algumas diferenças: substâncias químicas com baixo PM (inferior a 300) são eliminadas principalmente pelos rins (filtração glomerular) na maioria das espécies; substâncias químicas com PM superior a 800 são normalmente eliminadas na bile por transporte ativo.

Para substâncias com PM entre 300 e 800, a via preferencial de eliminação pode variar bastante entre as espécies, em função da maior ou menor excreção biliar. Assim, as espécies animais podem ser classificadas em pobres, intermediárias e boas excretoras. O coelho, a cobaia e o homem são considerados maus excretores biliares; o gato e a ovelha são intermediários; e bons excretadores biliares são o rato, a galinha e o cão.

Deve-se ressaltar que a definição de excreção biliar boa ou má não está relacionada com a taxa de fluxo da bile, que é muito elevada em coelho (90 mℓ/min/kg), tido como mau excretor biliar, e muito mais baixa em cães (4 a 10 mℓ/min/kg), considerado bom excretor biliar.

Algumas substâncias eliminadas na bile, ao alcançarem o intestino, podem ser reabsorvidas. Este fato dependerá da lipossolubilidade, ou ainda da conjugação destes medicamentos com glicuronídeos; neste último caso, estes compostos podem sofrer hidrólise causada pela β-glicuronidase, sintetizada pela microbiota intestinal, e tornar a ser reabsorvidos pelo organismo. Esta excreção hepática, seguida de reabsorção intestinal, é denominada **ciclo êntero-hepático** de um medicamento. Este processo, quando ocorre de forma significativa, é responsável muitas vezes pelo retardo na excreção total de determinados medicamentos, que muitas vezes serão encontrados na urina vários dias após a administração da última dose.

Excreção pelo leite

O epitélio secretor da glândula mamária tem características de membrana lipídica e separa o sangue do leite. O leite tem pH levemente inferior ao do sangue (aproximadamente pH 7,4), variando entre 6,4 e 6,8 em animais sadios. Este fato resulta em facilitação da excreção de medicamentos de caráter básico pelo leite.

Após a administração de um agente terapêutico à mãe, na maioria das vezes, a concentração deste será similar no plasma e leite materno, isto porque o epitélio da glândula mamária, funcionando à semelhança de uma membrana lipídica, permitirá a passagem, por difusão, de substâncias apolares. Este fato tem relevância em Medicina Veterinária e deve ser levado em consideração. Assim, o medicamento administrado sistemicamente à mãe, na maioria das vezes será excretado no leite, o que frequentemente constitui-se como um problema para os filhotes, que estarão expostos a estes agentes contidos no leite, cabendo ainda ressaltar que recém-nascidos não têm o sistema de biotransformação hepático completamente desenvolvido, sendo mais suscetíveis aos efeitos adversos dos diferentes medicamentos.

Para os seres humanos, o leite bovino e seus derivados são utilizados como fonte proteica. O fato de medicamentos e agentes tóxicos se difundirem para o leite tem relevância quando se considera a possibilidade de contaminação da população humana.

Exemplo deste pressuposto foi a passagem de praguicida organoclorado através do leite, contaminando

seres humanos nos últimos 50 anos do século passado.

Com relação ao uso de antimicrobianos e outros agentes terapêuticos em bovinos, por via sistêmica, cabe ressaltar que o leite conterá traços desses agentes, que, se consumido por humanos hipersensíveis, poderá levar ao desenvolvimento de quadros alérgicos. Portanto, caso seja necessária a utilização de algum agente terapêutico no período de lactação, precisa-se respeitar o período de eliminação (período de carência) do medicamento, antes da utilização do leite.

Nas mastites, o pH do leite frequentemente varia, e este fato pode influenciar a concentração de um determinado agente antimicrobiano no local da infecção. Portanto, na escolha de um agente terapêutico de uso sistêmico para tratamento desta doença, deve-se levar em consideração a suscetibilidade do microrganismo infectante e também a concentração do agente terapêutico no local da infecção, isto após dosagem sistêmica habitual (para maiores detalhes, ver *Capítulo 41*).

Excreção pelo ovo

Vários medicamentos, principalmente os antimicrobianos, são normalmente administrados, seja na alimentação ou na água de bebida, em galinhas poedeiras. Como resultado há grande preocupação de que os resíduos possam ficar retidos nos ovos, representando um potencial risco para o consumidor, da mesma maneira que, como já comentado, para o leite. De fato, inúmeros trabalhos vêm consistentemente revelando que os ovos apresentam uma via de eliminação de medicamentos.

Dos três principais constituintes do ovo, a gema, a clara e a casca, a primeira é a que leva maior tempo para o seu desenvolvimento. Os precursores da gema do ovo são produzidos no fígado e, em seguida, transportados pela circulação aos folículos da gema, localizados no ovário. São vários folículos em desenvolvimento ao mesmo tempo, em diferentes estágios de crescimento. A gema cresce exponencialmente, durante, aproximadamente, 11 dias; do tamanho inicial de 8 mm, pesando 1 g, se desenvolve até aproximadamente 35 mm, quando chega a 20 g. Os medicamentos que se depositam na gema rapidamente se acumulam neste local, sendo que a ave pode produzir ovos com resíduos desta substância na gema por até 10 a 11 dias após a suspensão da administração do medicamento. Posteriormente à maturação da gema, segue-se a produção da clara, que leva cerca de 2 a 3 horas. Esta parte do ovo consiste em duas frações, uma aquosa e a outra gelatinosa, que são formadas principalmente em uma parte do oviduto denominada *magnum*, antes da formação da casca; esta última é constituída basicamente de carbonato de cálcio, em um processo que demora aproximadamente 24 horas.

De maneira geral, os resíduos de medicamentos vão ser encontrados em maior concentração e por maior período de tempo na gema do ovo. A deposição de substâncias na gema ocorre na forma de camadas concêntricas, e a quantidade do medicamento depositado vai depender da fase de formação do ovo e da concentração plasmática e das propriedades físico-químicas do medicamento. A difusão reversa da gema para a membrana plasmática e daí para o sistema vascular não ocorre; portanto, uma vez que a substância se depositou na gema, permanece nesse local. Quanto maior a lipossolubilidade da substância, maior é a penetração na gema. A máxima concentração do medicamento nesse local, de maneira geral, ocorre 3 dias após o medicamento alcançar a máxima concentração plasmática.

FATORES QUE MODIFICAM OS EFEITOS DOS MEDICAMENTOS NO ORGANISMO

Os principais fatores que podem alterar a absorção de medicamentos são: solubilidade, forma farmacêutica, concentração, bem como a área ou superfície de absorção, circulação e o pH local. Pode-se citar, ainda, em relação aos medicamentos administrados por via oral, o efeito de primeira passagem e a interação com alimentos do trato digestivo.

Quanto à solubilidade do medicamento, deve-se salientar que, para ser bem absorvido, um medicamento deve apresentar certa hidrossolubilidade, além da lipossolubilidade, para que possa dissolver-se na água do organismo.

A forma farmacêutica do medicamento também é um fator importante. Em geral, medicamentos na forma líquida ou em suspensões são mais bem absorvidos que aqueles na forma sólida, pois neste último caso deve

ocorrer dissolução para que haja absorção do princípio ativo.

Com relação à área de absorção e à concentração do medicamento, existe uma correlação positiva entre estes fatores e o grau de absorção. A circulação sanguínea na área de absorção explica alguns recursos empregados para melhorar a absorção, como é o caso da aplicação local de calor ou massagens para aumentar a circulação local; por outro lado, o emprego de vasoconstritores pode limitar a circulação local e, consequentemente, a absorção.

Os medicamentos podem interagir com os alimentos de diferentes formas. Assim, na dependência do grau de lipossolubilidade ou hidrossolubilidade que apresentam, eles podem se dissolver mais ou menos nos alimentos, o que pode alterar sua absorção. Ainda, podem interagir com os alimentos formando complexos ou, mesmo, sofrendo degradação. Um exemplo é a interação da tetraciclina com sais de cálcio, magnésio e ferro que sequestram este antibiótico, quelam estes sais e reduzem de modo apreciável a absorção do medicamento. Acrescente-se ainda que a presença do alimento no sistema gastrintestinal pode alterar a motilidade intestinal e interferir com a absorção do medicamento.

Nos processos de distribuição do medicamento, os fatores que alteram a ligação deste com as proteínas plasmáticas podem ser de natureza patológica ou fisiológica. Os distúrbios hepáticos reduzem a síntese proteica, podendo produzir proteínas anômalas, alterar enzimas hepáticas ou promover variações na bilirrubinemia. Em particular, a cirrose hepática e a hepatite por vírus podem diminuir a ligação de diversos medicamentos às proteínas plasmáticas, como a fenitoína, o diazepam e o clordiazepóxido, podendo acarretar mudanças farmacocinéticas importantes. Algumas disfunções renais podem levar à hipoproteinemia, causando também mudanças farmacocinéticas relevantes.

A idade do animal determina variações fisiológicas importantes que podem levar a mudanças significativas na farmacocinética. Assim, os recém-nascidos têm menores níveis de proteínas plasmáticas, além da presença de uma proteína denominada alfafetoproteína, que não tem a capacidade de se ligar aos medicamentos. Este fato acarretará maior proporção de medicamento livre e, consequentemente, maior biodisponibilidade, podendo causar aumento da ação farmacológica ou mesmo do efeito tóxico. Em contrapartida, nos animais idosos há redução do *clearance,* do volume total de água e da massa muscular e o aumento dos depósitos de gordura corporal. Estes fatores em conjunto poderão acarretar aumento do volume de distribuição de medicamentos lipossolúveis e diminuição deste parâmetro farmacocinético de medicamentos hidrossolúveis.

Na prenhez, ocorrem aumento do volume plasmático da fêmea e também alteração na concentração plasmática das proteínas, chegando de 70 a 80% dos valores normais no final da prenhez. Estes fatos poderão levar a alterações nas proporções das ligações dos medicamentos a estas proteínas, mudando, consequentemente, os parâmetros farmacocinéticos.

A biotransformação de medicamentos catalisados por isoenzimas do sistema microssomal hepático (CYP) pode estar aumentada (p. ex., CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9) ou diminuída (p. ex., CYP1A2, CYP2C19) durante a prenhez. Portanto, algumas vezes, é necessário o ajuste da dose de medicamentos no decorrer da prenhez.

Outra variável que tem chamado atenção nos estudos farmacológicos está ligada à cronobiologia. De fato, os ritmos biológicos existentes nas diferentes espécies animais, tais como mudança dos valores de pH estomacal, aumento do peristaltismo intestinal, fluxo sanguíneo hepático e filtração glomerular, podem alterar a farmacocinética.

Muitos fatores podem afetar as vias de biotransformação de medicamentos, sendo que os fatores mais importantes são divididos em fatores internos (fisiológicos e patológicos) e externos. Dentre os fatores internos têm-se espécie animal, fatores genéticos, sexo, idade, prenhez, doenças e, dentre os externos, dieta e meio ambiente.

Estudos constataram diferenças na biotransformação de medicamentos nas diferentes espécies animais. Estas diferenças podem ocorrer tanto na fase I como na II ou em ambas, podendo ser diferenças quantitativas (mesma via metabólica, mas diferentes velocidades de biotransformação) ou qualitativas (diferentes vias metabólicas). O tempo de hipnose induzido pelo hexobarbital ilustra diferenças quantitativas entre as várias espécies: a mesma dose deste medicamento causa um tempo de hipnose de em média 12 min em camundongos, 90 min em ratos e 315 min em cães. Neste mesmo sentido, a meia-vida deste medicamento se eleva proporcionalmente ao aumento do efeito farmacológico, sendo este de 19 min para camundongos, 140

min para ratos e 260 min para cães.

Nos exemplos citados, a via oxidativa do hexobarbital varia significativamente entre as diferentes espécies; existindo uma correlação positiva entre o efeito farmacológico deste medicamento e sua biotransformação.

Outro exemplo quantitativo é da oxifenilbutazona, um anti-inflamatório que é rapidamente biotransformado em cães (t½β de aproximadamente 30 min) e vagarosamente biotransformado em seres humanos (t½β de aproximadamente 3 dias).

Exemplo de diferenças qualitativas pode ser ilustrado com o fenol, que é conjugado com o ácido glicurônico e/ou sulfato, em proporções diferentes entre as várias espécies animais.

O Quadro 4.6 ilustra estas diferenças. Assim, com apenas um composto a ser biotransformado e somente duas enzimas envolvidas, as diferenças são marcantes.

Quando, na biotransformação de um determinado medicamento, está envolvido um grande número de reações, as diferenças entre as espécies animais podem assumir maior grau de complexidade.

De maneira geral, gatos têm deficiência em conjugar medicamentos com glicuronídeos; suínos são deficientes na conjugação com sulfato; e cães têm deficiência na via do acetato.

O conhecimento das rotas preferenciais de biotransformação de um determinado medicamento pode determinar o sucesso de um tratamento ou a intoxicação de um determinado animal, uma vez que, para cada reação de biotransformação, existem diferenças entre as várias espécies animais.

Após utilização prolongada, diversos medicamentos podem, também, aumentar a atividade do sistema microssomal hepático. Este fenômeno é definido com indução enzimática microssomal e leva ao aparecimento de tolerância; o exemplo mais conhecido deste fenômeno é a indução enzimática causada pelo uso contínuo do fenobarbital sódico (para maiores detalhes, ver *Capítulo 3*).

QUADRO 4.6 Variações entre espécies e suas respectivas proporções entre a conjugação de fenóis com glicuronídeos e sulfatos.

Espécie animal	Conjugação de grupos fenólicos (em %)	
	Glicuronídeo	Sulfato
Rato	25	68
Coelho	46	45
Gato	0	87
Porco	100	0
Homem	23	71

CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A FARMACOCINÉTICA EM PEIXES

É ainda incipiente o conhecimento sobre o comportamento de substâncias em animais de vida aquática. Assim, fatores como a grande diferença na anatomia e na fisiologia entre animais de vida terrestre e peixes, as várias espécies de peixes, com características peculiares (os poucos dados de que se dispõe, de maneira geral, são de estudos com salmão e truta), bem como o próprio ambiente aquático são os principais fatores para o pouco conhecimento que se tem sobre a farmacocinética nestes animais. No entanto, algumas características são conhecidas.

Em relação à forma de administração de medicamentos em peixes, a principal e amplamente empregada, justamente pela dificuldade de administração de outra maneira, é por meio de **ração acrescida de medicamento** ou também chamada de **ração medicada**. Tal forma de administração requer que o animal ingira espontaneamente; no entanto, deve-se considerar que, em processos infecciosos, o apetite em peixes,

como em qualquer outra espécie animal, é significativamente reduzido, praticamente deixando de se alimentar. Portanto, o uso terapêutico de antimicrobianos na ração se torna inviável, sendo empregados somente com finalidade preventiva.

A absorção de medicamentos administrados por via oral em peixes ocorre, em geral, no intestino, mas pode ocorrer também no estômago. Após a absorção há a passagem do medicamento pelo fígado, sofrendo, da mesma maneira que em mamíferos, o efeito de primeira passagem; a biodisponibilidade depende da biotransformação hepática.

Outra via de administração de medicamentos em peixes é diretamente na água. Por esta via pode-se realizar tratamento tópico, ou seja, os peixes são banhados com a preparação medicamentosa, sem que haja absorção da mesma (como, por exemplo, o tratamento com triclorfon para tratar infestação por ectoparasitos). Em outra forma de tratamento veiculado diretamente na água, o medicamento pode ser absorvido pelas guelras e tem por finalidade o efeito sistêmico. Deve-se levar em conta que neste caso, se houver queda na tensão de oxigênio na água, há maior passagem hídrica nas guelras do animal, o que pode acarretar maior exposição ao medicamento.

Em ambas as formas de adição do medicamento na água, é necessário considerar alguns fatores, como o pH e a presença de íons na água. Assim, por exemplo, a tetraciclina apresenta grande redução na biodisponibilidade quando administrada diretamente na água (menor que 10%), devido à presença de íons cálcio e magnésio, que são íons que quelam esse antimicrobiano, impedindo sua absorção.

Grande parte do medicamento absorvido nas guelras é inicialmente transportado para os rins, onde pode sofrer o efeito de primeira passagem renal. Os rins dos peixes são similares àqueles de mamíferos, no entanto, possuem sistema portal renal, onde o sangue da veia porta irriga os túbulos e os expõem a uma fração muito maior do débito cardíaco, quando comparado aos mamíferos. Ainda, deve-se considerar que, da mesma maneira que ocorre com aves e répteis, as substâncias administradas na veia caudal caem diretamente nos túbulos renais. Portanto, ao se fazer uso de administração parenteral (intramuscular), esta deve ocorrer no terço cranial do peixe.

Tanto a eliminação pela via biliar como o ciclo êntero-hepático de substâncias também ocorrem em peixes.

Em relação à distribuição, os medicamentos lipossolúveis podem se acumular no tecido adiposo; portanto, a diminuição de oferta de alimentos ao peixe pode reduzir o depósito de gordura do organismo e lançar na circulação sanguínea substâncias depositadas nesse local, aumentando seus níveis circulantes.

A biotransformação de medicamentos nos peixes é qualitativamente semelhante à dos mamíferos, tanto em relação à reação de fase I quanto de fase II; no entanto, parecem ser os rins o principal local de biotransformação de substâncias. Uma grande diferença a ser considerada é o fato de os peixes serem animais heterotérmicos (também denominados ectotérmicos), os quais manifestam variações térmicas corpóreas de acordo com as oscilações térmicas do meio em que vivem. Portanto, a temperatura da água tem fundamental influência na taxa de biotransformação de substâncias. Alguns estudos realizados com a administração de antimicrobianos mostraram que a meia-vida de eliminação destes medicamentos aumenta, de maneira significativa, quando há queda da temperatura. Assim, por exemplo, a queda de temperatura de 20°C para 11°C aumenta até 100% a meia-vida de eliminação de antimicrobianos. Por isto, o ideal seria que a dose do medicamento fosse ajustada de acordo com a temperatura da água; no entanto, isto na prática clínica não ocorre. Como há grande implicação na meia-vida de eliminação e a preocupação com a presença de resíduos na carne do peixe, na criação de salmão e trutas é prática realizar os períodos de retirada do medicamento com base em “graus dias” (ºC × dias). Este cálculo se faz multiplicando-se a média de temperatura da água diária pelo total de número de dias medido. Assim, por exemplo, 130° dias representa um período de carência de 13 dias a 10°C, ou 10 dias a 13°C. Ainda, deve ser salientado que a atividade de antimicrobianos está atrelada à temperatura da água. Assim, por exemplo, a concentração inibitória mínima (CIM) de várias quinolonas é duas a três vezes maior a 4°C que a 15°C.

ESTUDOS FARMACOCINÉTICOS

Os estudos farmacocinéticos empregam várias equações matemáticas, e algumas delas são apresentadas

sucintamente no Quadro 4.7. Algumas delas também já foram comentadas ao longo deste capítulo e outras serão brevemente aqui comentadas.

Muitos processos envolvidos em farmacocinética podem ser descritos como reações de primeira ordem com relação ao substrato. Isto é, a velocidade das reações é proporcional à quantidade de substrato presente. Assim, a eliminação é de primeira ordem quando a velocidade da eliminação do medicamento é proporcional à quantidade de substrato presente (Quadro 4.7, Equação 1).

Por outro lado, nas reações de cinética de ordem zero a eliminação é constante e independe da concentração do agente no organismo (Quadro 4.7, Equação 2). Este processo envolve a interação de um medicamento com uma proteína celular, tal como enzimas catalisadoras do metabolismo, ou transporte ativo que pode estar saturado em altas concentrações.

QUADRO 4.7 Principais equações utilizadas nos estudos farmacocinéticos.

Descrição	Equações
Reação de primeira ordem	**Equação 1**: $dC/dt = kC$ Em que dC/dt: velocidade de mudança na concentração; k: constante; C: concentração
Reação de ordem zero	**Equação 2**: $dC/dt = k$
Comportamento das reações de primeira ordem	**Equação 3**: $C_t = C_0 \cdot e^{-kt}$ Ou **Equação 4**: $\ln C_t = \ln C_0 - kt$ Em que Ct: concentração do medicamento no sangue, em determinado tempo (t); C_0: concentração inicial do medicamento no sangue no tempo zero; k = constante
Cálculo da meia-vida	**Equação 5**: $t_{1/2} = 0{,}0693/k$ Em que k: *slope* da curva
Parâmetros farmacocinéticos independentes de modelagem	
Absorção	**Equação 6**: $DA = F\, D_0\, (1 - e^{-ka(t-t0)})$ Em que DA: quantidade absorvida do medicamento; D0: dose administrada; F: biodisponibilidade; ka: constante de absorção; t0: tempo entre o momento da administração do medicamento e o momento em que se inicia o processo de absorção
Biodisponibilidade (F)	**Equação 7**: F = ASC oral × dose IV/ASC IV × dose VO Em que ASC: área sob a curva de concentração
Clearance ou depuração (constante)	Equação 8: Cl (mℓ · min–1) = velocidade de eliminação (µg · min–1)/concentração plasmática (µg · min^{-1})
Parâmetros farmacocinéticos dependentes de modelagem	
Via intravenosa	Equação 9: $C = C0 \cdot e^{-kel \cdot t}$

Após a administração de dose única de um medicamento, em bólus, a velocidade na qual este desaparece do compartimento central pode ser descrita como um processo de primeira ordem	Em que C: concentração do medicamento no sangue, em um determinado tempo (t); C0: concentração inicial do medicamento no sangue no tempo zero, ou seja, a dose administrada; kel: constante de eliminação A equação precedente pode ser escrita como: **Equação 10**: $\log C = \log C_0 - kel.\ t$
A constante kel é um parâmetro composto que envolve várias vias de eliminação (excreção na urina, fezes, biotransformação e sequestro do medicamento pelos tecidos). Teoricamente, a eliminação nunca é completa, portanto, é mais conveniente medir a meia-vida de eliminação (t1/2β) que pode ser calculada	**Equação 11**: $t1/2\beta = 0{,}693/kel$
Volume de distribuição	**Equação 12**: Vd = dose administrada/C_0
Clearance pode ser calculado por meio das Equações 13 ou 15 Considerando a Equação 15, quanto maior o *clearance*, menor é a área sob a curva de concentração (ASC) A ASC é melhor estimada no gráfico linear, e pode ser calculada pelo método dos trapezoides lineares A ASC é expressa em $mg \cdot h^{-1}$	Utilizando-se a constante kel e o Vd tem-se: Equação 13: $Cl = kel \cdot Vd$ Ou Utilizando o parâmetro área sob a curva (pode ser calculada resolvendo a equação diferencial): Equação 14: $C0 = Cl \int_0^{\infty} C\ dt = Cl \cdot ASC$ Ou **Equação 15**: $Cl = C_0/ASC$
Via oral A constante ka é calculada pelo método dos resíduos. Nesse método, as concentrações encontradas aplicando-se a Equação 16 são subtraídas da Equação 17. A concentração residual calculada é então colocada em um gráfico em escala logarítmica *versus* tempo. A reta com *slope* de –ka/2,3 é dada pela Equação 19	Equação 16: $C = F\ C0 \cdot ka \cdot (e^{-kel(t-t0)} - e^{-ka(t-t0)})/Vd\ (ka - kel)$ Em que F: biodisponibilidade; C_0: dose administrada; ka: constante de absorção; kel: constante de eliminação; Vd: volume aparente de distribuição Na parte terminal da curva, ou seja, quando o t é muito grande, o termo $e^{-ka(t-t0)}$, torna-se praticamente zero. Então obtêm-se: Equação 17: $C = F \cdot C_0 \cdot ka \cdot e^{-kel(t-t0)}/Vd\ (ka \cdot kel)$ Ou Equação 18: $\log C = (\log F\ C0/Vd) \cdot [ka/(ka - kel)] - (kel \cdot t/2{,}3)$ Equação 19: $\log C = (\log F\ C0/Vd) \cdot [ka/(ka - kel)] - (ka \cdot t/2{,}3)$
Modelo com dois compartimentos A concentração é calculada empregando-se a Equação 20, que após a derivação transforma-se na Equação 21	Equação 20: $-dCp/dt = (k12 + kel)\ Cp - k21Ct$ Em que Cp: concentração do medicamento no plasma; Ct: concentração nos tecidos em um tempo t A solução desta equação diferencial fornece a expressão biexponencial: **Equação 21**: $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$ Em que os coeficientes A e B são a interceptação dos eixos (Figura 4.2), com dimensões de concentração (µg/mℓ), e α e β são as constantes de distribuição e

	eliminação, respectivamente, que são expressas em unidades recíprocas de tempo (min^{-1}), e "e" representa a base do logaritmo natural.
A soma de A e B fornece a concentração do medicamento no plasma imediatamente após a injeção intravenosa ($C^0{}_P$) e o volume aparente do compartimento central, Vc, é estimado pela Equação 22	Equação 22: $Vc = \text{dose intravenosa}/C0_P$
Do mesmo modo que no modelo de um compartimento, a meia-vida de eliminação pode ser calculada pela Equação 23	**Equação 23**: $t½\beta = 0{,}693/\beta$
O clearance plasmático é um importante parâmetro para medir a capacidade de um animal em excretar e eliminar o medicamento. A Equação 24 é usada para cálculo do *clearance*	**Equação 24**: $Cl = C_0/ASC_{0\rightarrow\infty}$
No modelo de dois compartimentos, o medicamento em estudo passa por três processos de desaparecimento: eliminação (kel), transferência do compartimento central para o periférico (k12) e vice-versa (k21). As constantes experimentais A, B, α e α são utilizadas para calcular as constantes de velocidade associadas com modelo de dois compartimentos (k12, k21, kel). A determinação destas microconstantes possibilita uma avaliação da contribuição relativa dos processos de distribuição e eliminação, que podem estar alterados em estados patológicos, no perfil da concentração *versus* tempo de um medicamento	**Equação 25**: $k_{21} = (A\beta + B\alpha)/(A + B)$ **Equação 26**: $kel = \beta \times \alpha/k_{21}$ **Equação 27**: $k_{12} = \beta + \alpha - kel - k_{21}$

Meia-vida de eliminação (t½β)

Na cinética de primeira ordem a constante de velocidade k tem unidade de tempo elevada a menos 1 ($^{-1}$), que é difícil de ser visualizada (Quadro 4.7, Equações 3 e 4). Uma importante propriedade da função exponencial é que o tempo necessário para que qualquer concentração na curva decaia por um fator de 2 é uma constante e independe da concentração (Quadro 4.7, Equação 5).

Portanto, a meia-vida de eliminação (t½β) corresponde ao tempo necessário para que determinada quantidade ou concentração do medicamento em estudo reduza-se à metade no organismo.

Depuração plasmática ou *clearance*

O *clearance* é o processo pelo qual o medicamento é removido permanentemente da circulação, isto é, por biotransformação ou excreção. O *clearance* é definido como o volume de plasma que é depurado do medicamento por unidade de tempo. Pode ser expresso em termos de volume/tempo (mℓ/min; ℓ/h) ou de volume/tempo/peso corporal (mℓ/min/kg).A depuração plasmática total refere-se à somatória de todos os processos de eliminação que ocorrem em função de suas características físico-químicas e da via de administração (Quadro 4.7, Equação 8).

O Quadro 4.7 mostra também parâmetros farmacocinéticos dependentes de modelagem, isto é, são parâmetros que dependem da via de administração, do número de compartimentos envolvidos, dentre outros fatores.

BIBLIOGRAFIA

Baert K.; Croubels, S.; Gasthuys, F.; De Busser, J.; De Backer, P. Pharmacokinetics and oral bioavailability of a doxycycline formulation (doxycycline 75%) in nonfasted young pigs. *J Vet Pharmacol Ther.*, v. 23, n. 1, p. 45-8, 2000.

Baggot, J.D. Clinical pharmaocokinetics in veterinary medicine. *Clin Pharmac.*, v. 22, p. 254-73, 1992.

Baggot, J.D.; Powers, J.D.; Kowalki, J.J.; Kerr, K.M. Pharmacokinets and dosage of oxytetracycline in dog. *Res Vet Science*, v. 24. p. 77-81, 1977.

Benchaoui, H.A.; Nowakowski, M.; Sherington, J.; Rowan, T.G.; Sunderland, S.J. Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin in swine. *J Vet Pharmacol Ther.*, v. 27, n. 4, p. 203-10, 2004.

Bill, R.L. *Clinical pharmacology and therapeutics for the veterinary technician*. 3rd ed. St Louis: Mosby Elsevier; 2006.

Boothe, D.M. Drug therapy in cats: mechanisms and avoidance of adverse drug reactions. *JAVMA*. v. 196, p. 1297-1305, 1990.

Brasil. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999 (Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências).

Brody, T.M. *Human pharmacology molecular to clinical*. St. Louis, EUA; 1995.

Brown, S.A.; Hanson, B.J.; Mignot, A.; Millérioux, L.; Hamlow, P.J.; Hubbard, V.L.; Callahan, J.K.; Kausche, F.M. Comparison of plasma pharmacokinetics and bioavailability of ceftiofur sodium and ceftiofur hydrochloride in pigs after a single intramuscular injection. *J Vet Pharmacol Ther.*, v. 22, n. 1, p. 35-40, 1999.

Caldwell, J.; Jakobi, W.B. *Biological basis of detoxication*. New York: Academic Press; 1993.

Dalvi, R.R.; Nunn, V.A.; Juskevich, J. Hepatic cytochome P-450 dependent drug metabolizing activity in rats, rabbits and several food-producing species. *J Vet Pharmacol Therap.*, v. 10, p. 164-8, 1987.

Davis, L.E.; Neff, C.A.; Baggot, D. J.; Powers, T. E. Pharmacokinetics of chloramphenicol in domesticated animals. *Am J Res.*, v. 33, p. 2259-61, 1972.

Davis, L. E.; Westfall, B. A.; Species differences in biotransformation and excretion of salicilate. *Am J Vet Res.*, v. 33. p. 1255-62, 1972.

De Vivo, M.; Iyengar, R. protein pathways: signal processing by effector. *Molec Cell Endocrin.*, v. 100, p. 65-70, 1994.

Dilger, J.P. from individual to population: the minimum alveolar concentration curve. *Curr Opin Anaesthesiol.*, v. 19, p. 390-6, 2006.

Dohlman, H.G; Thorner, J.; Caron M.C. *et al*. A model system for the study of seven-transmembrane segmente receptors. *Ann Rev Pharmacol.*, v. 60, p. 349-400, 1991.

Dorrestein, G.M. The pharmacokinetics of avian therapeutics. Veterinary Clinics of North America. *Small Animal Practice*, v. 21, p. 1241-64, 1991.

Eichle, H.G.; Müller M. Drug distribution the forgotten relative in clinical pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetic*, v. 34, n. 2, pp. 95-9, 1998.

Gilson, G. G. *Introdution to drug metabolism*. New York: Chapman and Hall; 1986.

Goetting, V.; Lee, K.A.; Tell, L.A. Pharmacokinetics of veterinary drugs in laying hens and residues in eggs: a review of the literature. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 34, p. 521-56, 2011.

Górniak, S.L. Farmacocinética. In: Spinosa, H.S; Palermo-Neto; Górniak, S.L. *Medicamentos em animais de produção*. Rio de Janeiro: Roca; 2014. p. 48-58.

Górniak, S.L.; Spinosa, H.S. Farmacologia veterinária: considerações sobre a farmacocinética que contribuem para explicar as diferenças de respostas observadas entre as espécies animais. *Revista CFMV*, v. 9, n. 30, p. 15-22, 2003.

Goy, M.F. The wayward child of cyclic nucleotide family. *Trends Pharmacol Sci.*, v. 14, p. 293-9, 1991.

Gremmels, J.F.; van Miert, A.S.J.P.A.M. Veterinary drugs: disposition, biotransformation and risk evaluation. *Analyst*, v. 119, p. 3521-8, 1994.

Hein, L.; Kobilka, B.K. Adrenergic receptor signal transduction and regulation. *Neuropharmacology*, v. 34, p. 357-66, 1995.

Hernadez, E; Rey, R; Puig, M; Garcia, MA; Solans, C; Bregante, MA. Pharmacokinetics and residues of a new oral amoxicillin formulation in piglets: a preliminary study. *The Veterinarian Journal*, v. 170, p. 237-42, 2005.

Hucker, H. B. Species diffferences in drug metabolism. *Annu. Rev Pharmacol.*, v. 10, p. 99-118. 1970.

Ilkin, J. E.; Benthuysen, J. A. Comparative study of pharmacokinetics of alfentanila in rabbits, shep, and dogs. *Am J Vet Res.*, v. 52, p. 581-8, 1991.

Ilkin, J. E.; Benthuysen, J. A.; Ebling, W. F.; McNeal, D. A comparative study of pharmacokinetics of thiopental in rabbit, sheep and dog. *J Vet Pharmacol Therap*. v. 14, p. 134-40, 1991.

Jackson, J.A; Robbie G.; Marroum, P. Metabolites and bioequivalence: past and present. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 43 n. 10, pp. 655-72, 2004.

Kan, C.A.; Petz, M. Residues of veterinary drugs in eggs and their distribution between yolk and white. *Journal of Agriculture*

and Food Chemistry, v. 48, p. 6397-403, 2000.

Kaziro, Y.; Itoh, H.; Kozaka, T. Structure and function of signal-transducing GTP-binding proteins. *Ann Rev Biochem.,* v. 60, p. 349-400, 1991.

Lees, P.; Aylife, T.; Maiotho, T.E.; Taylor, J.B.O. Pharmacokinetics, metabolism and excretion of phenybutazone in cattle following intravenous, intramuscular and oral administration. *Res Vet Sci.*, v. 44, p. 57-67, 1988.

Li, J; Ding, S.; Zhang, S.; Li, C.; Li, X.; Liu, Z.; Liu, J.; Shen, J. Residue depletion of florfenicol and its metabolite florfenicol amine in Swine tissues after intramuscular administration. *J Agric Food Chem*., v. 54, n. 25, p. 9614-9. 2006.

Martinez, M.N. Physicochemical properties of pharmaceuticals – use of pharmacokinetics in Veterinary Medicine. *Journal of Veterinary Medical Association*, v. 213, p. 1274-7, 1998.

Martinez, M.N. Volume, clearance, and half-life – use of pharmacokinetics in Veterinary Medicine. *Journal of Veterinary Medical Association*, v. 213, p. 1122-7, 1998.

Marcy, D. W. Pharmacologic considerations in the cat. *Feline Practice*, v. 22, p. 14-8, 1994.

Milligan, G. Mechanisms of multifuncional signalling by G protein-copled receptors. *Trends Pharmacol Sci.,* 12:165-8, 1993.

Nebbia, C. Biotransformation enzymes as determinants of xenobiotic toxicity in domestic animals. *The Veterinary Journal*, v. 161, p. 238-52, 2001.

Nerbert, D.W.; Russel, D.W. Clinical importance of cytochromes P-450 (Review) *The Lancet*, v. 360, n. 12, 2002.

Nouws, J.F.M. Pharmacokinetics in immature animals: a rewiew*. J Anim Sci*., v. 70, p. 3627-34, 1992.

Oser, B.L.; Melnick, D.; Hochberg, M. Physiological avalaibility of the vitamins: comparison of various techniques for determining vitamin availability in pharmaceutical products. *Journal of Nutrition*, v. 30, p. 67-79, 1945.

Park B.K.; Kitteringhan N.R.; Pirmohamed M.; Tucker, G.T. Relevance of indution of human drug-metabolizing enzimes: pharmacological and toxicological implication. *Br J Clin Pharmacol*., v. 41, p. 477-91, 1996.

Piomelli, D.; Volterra, A.; Dale, N. *et al.* Lypoxygenase metabolites of arachidonic acid as second messengers for presynaptic inhibition of aphysia sensory cells. *Nature,* v. 328, p. 38-43, 1987.

Reimschuessel, R.; Stewart, L.; Squibb, E.; Hirokawa, K.; Brady, T.; Brooks, D.; Shaikh, B.; Hodsdon, C. Fish drug analysis – phish-pharm: a searchable Database of Pharmacokinetics Data in Fish. *AAPS Journal*, v.7, pE288-327, 2005.

Riviere, J.E. Absorption, distribution, metabolism, and elimination. In: Riviere, J.E; Papich, M.G. *Veterinary pharmacology & therapeutics*, 9th ed. Ames, p. 11-46, 2009.

Riond, J. L., Vanden, S.L.; Riviere, J. E. Comparative pharmacokinets of doxycycline in cats and dogs. *J Vet Pharmacol Therap*., v. 13. p. 415-24. 1990.

Sano, T. *et al.* Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constatnt rate infusion in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 33, p. 266-73, 2006.

Santos S.R.C.J. Monitoramento terapêutica. In: Moreau, R.L.M. *Toxicologia analítica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. pp. 91-9.

Schwark, W. S. Factors that affect drug disposition in food-producing animals during maturation. *J. Anim. Sci*., v. 70, p. 3635-45, 1992.

Shargel, L.; YU, A.B.C. *Applied biopharmaceuticals and pharmacokinetics*. 3rd ed. New York: Prentice-Hall, 1993. 768 p.

Simon, M.I.; Strathmann, M.P.; Gautam, N. Diversy of G proteins in signal transdution. *Science*, v. 252, p. 802-8, 1991.

Singer, S.J.; Nicolson, G.L. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science*, v. 175, n. 4023, p. 720-731, 1972.

Stachnik, J. Inhaled anesthetic agents. *Am J Health-Syst Pharm*., v. 63, p. 623-34, 2006.

Szotakova, B.; Baliharova, V.; Lanka, J.; Nozinova E.; Sol, W. V.; Velik, J. Comparison of *in vitro* activities of Biotransformation enzimes in pig, cattle, goat and sheep. *Research in Veterinary Science*, v. 76, p. 43-51, 2004.

Tomas, JM; Schug, AS. Recent advances in the pharmacokinetics of local anesthetics. *Drug Delivery Systems*, v. 36, p. 67-83, 1999.

Toutain, P.L.; Ferran, A.; Bousquet-Mélou, A. Species differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Handbook of Experimental Pharmacology*, v. 199, p. 19-48, 2010.

Vermeulen, B.; De Backer, P.; Remon, P.P. Drug administration to poultry. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 54, p. 795-803, 2002.

Walters, D. J.; Bowers, L.D.; Cipolle, R. J.; Caywood, D.D.; Bill, R. L. Plasma salicylate concentrations in immature dogs following aspirin administration: comparison with adult dogs. *J Vet Pharmacol Therap*., v. 16, p. 275-82, 1993.

Wingard, L.B.; Brody, T.M.; Larner, J. *et al.* Sites of action: receptors. In: *Human pharmacology.* St. Louis: Mosby Year Book; 1991. p. 77-94.

SEÇÃO 3

Sistema Nervoso Autônomo e Junção Neuromuscular

Nesta Seção são utilizados tanto os termos **drogas** como **medicamentos**, embora no *Capítulo 1* tenha sido estabelecida a distinção entre eles (drogas produzem efeitos benéficos e maléficos, e os medicamentos são empregados visando à obtenção de efeitos benéficos). Isto torna-se necessário porque muitas substâncias químicas contidas nesta Seção são importantes ferramentas de trabalho não só para a Farmacologia como para a Fisiologia, embora muitas delas não tenham objetivo terapêutico. Assim, quando uma dada substância for empregada terapeuticamente, esta será chamada de medicamento.

5

Introdução ao Sistema Nervoso Autônomo

Maria Aparecida B. F. Vital | Alexandra Acco

INTRODUÇÃO

O sistema nervoso periférico se divide em sistema nervoso somático e sistema nervoso autônomo (SNA).

O sistema nervoso somático é responsável pela inervação dos músculos esqueléticos. Não contém gânglios periféricos e as sinapses ocorrem no interior da medula espinal (sistema nervoso central), de onde partem neurônios mielinizados até a junção neuromuscular (placa motora); substância químicas que interferem neste sistema são abordadas no *Capítulo 8*.

O SNA, também denominado visceral, vegetativo ou involuntário, conduz todos os impulsos do sistema nervoso central (SNC) e apresenta ação integradora sobre a homeostase corporal, regulando a atividade de estruturas fisiológicas que não estão sob controle voluntário como o sistema musculoesquelético. Assim, a respiração, a circulação, a digestão, a temperatura corporal, o metabolismo, a sudorese e as secreções de determinadas glândulas endócrinas são reguladas em parte ou totalmente pelo SNA.

Embora os animais domésticos raramente apresentem enfermidades em estruturas que compõem diretamente esse sistema, a prática clínica requer diariamente a manipulação de medicamentos que interferem na função autonômica em vários órgãos, como coração, vasos e glândulas. A compreensão da anatomia e da fisiologia do SNA torna-se fundamental para a previsão dos efeitos farmacológicos e dos efeitos colaterais desses medicamentos em animais.

ORGANIZAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

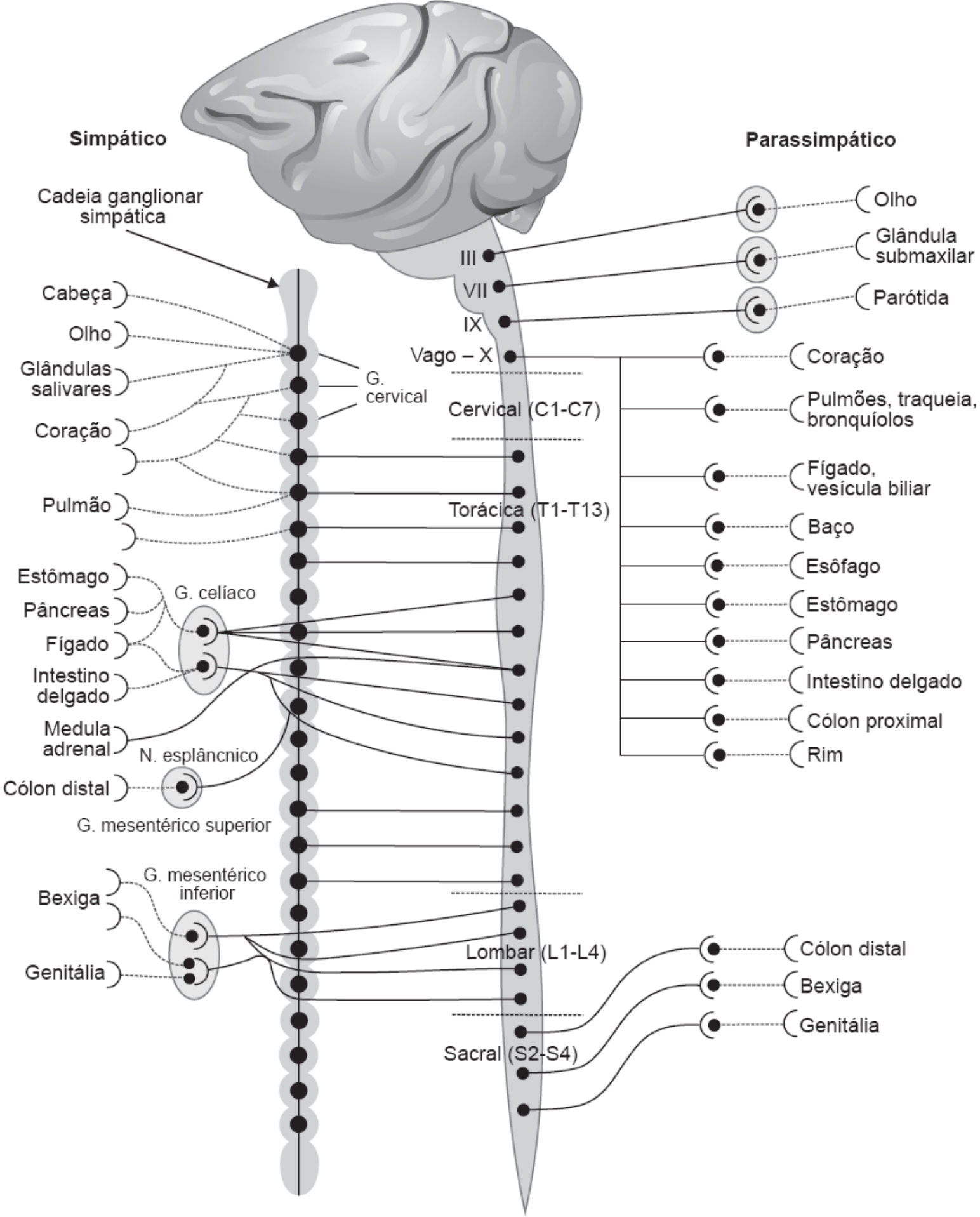
O termo **autônomo** foi sugerido, pela primeira vez, por Langley, em 1918, em substituição a **vegetativo**. Segundo ele, “vegetativo” atribui ao sistema uma independência que não é real.

O SNA é composto por centros de controle localizados dentro do SNC e por uma rede periférica de fibras aferentes e eferentes. O hipotálamo é o principal núcleo de integração desse sistema, mas existem outros centros de controle importantes, como, por exemplo, o bulbo.

Do ponto de vista farmacológico, são as fibras eferentes que possuem propriedades especiais. Os dois neurônios destas fibras na via autônoma são conhecidos, respectivamente, como pré-ganglionar e pós-ganglionar. As fibras eferentes autonômicas têm sua origem no corpo celular de neurônios localizados dentro do SNC, são denominadas fibras pré-ganglionares e geralmente são mielinizadas. Essas fibras fazem sinapse em um gânglio autônomo, que se localiza externamente ao sistema nervoso central e contém as terminações nervosas das fibras pré-ganglionares e os corpos celulares de fibras pós-ganglionares, geralmente não mielinizadas, sendo estas responsáveis pela inervação da estrutura efetora (Figura 5.1).

Estrutural e funcionalmente, o SNA é dividido em dois sistemas: **simpático** ou adrenérgico e **parassimpático** ou colinérgico. Os termos adrenérgico e colinérgico foram propostos por Dale (1954) para descrever os neurônios que liberam norepinefrina e acetilcolina, respectivamente. O sistema nervoso entérico, que consiste em plexos nervosos intrínsecos do trato gastrintestinal, forma uma terceira divisão do sistema, embora seja intimamente interconectado aos sistemas simpático e parassimpático.

O sistema nervoso entérico é formado por neurônios, cujos corpos celulares se localizam nos plexos intramurais na parede intestinal, e inclui elementos neuronais, como os neurônios sensoriais locais, que não pertencem ao sistema nervoso autônomo. Sabe-se que, em seres humanos e roedores, a sinalização entre o cérebro e o intestino é bidirecional e tem sido denominada *gut-brain axis* ou eixo cérebro-intestino. Este eixo parece ser regulado por fatores neurais, hormonais e imunes, além da participação da microbiota contida no intestino. Alterações neste eixo estão associadas com inflamação intestinal, dor abdominal crônica, transtornos alimentares, ansiedade e depressão. Recentemente, foi mostrado que a microbiota intestinal tem papel relevante na maturação e ativação da micróglia, fornecendo mais evidências sobre a microbiota e a saúde do cérebro (Cryan e Dinan, 2015).



■ **Figura 5.1** Representação esquemática do sistema nervoso autônomo. –: fibra pré-ganglionar; ---: fibra pós-ganglionar; G: gânglio; III, VII, IX e X: nervos, pares cranianos.

Sistema nervoso simpático | Toracolombar

Os neurônios pré-ganglionares simpáticos têm seus corpos celulares localizados no corno lateral da substância cinzenta dos segmentos torácico e lombar da medula, e as fibras deixam a medula nos nervos espinais toracolombares na altura da primeira vértebra torácica até a terceira vértebra lombar (T1 até L3). Os axônios dessas células atingem as raízes nervosas anteriores e fazem sinapse com neurônios situados nos gânglios simpáticos fora do eixo cerebroespinal. Os gânglios simpáticos são encontrados em três locais: paravertebral, pré-vertebral e terminal; consistem em pares que se localizam em ambos os lados da coluna vertebral, formando as cadeias laterais. Pela localização das saídas das fibras simpáticas, este sistema também é chamado **toracolombar**.

Uma fibra simpática pré-ganglionar pode percorrer uma considerável distância da cadeia simpática e atravessar diversos gânglios antes de finalmente fazer sinapse com um neurônio pós-ganglionar; além disso, sua terminação faz contatos com um grande número de neurônios pós-ganglionares. Em alguns gânglios, a razão entre axônios pré-ganglionares e corpos celulares de neurônios pós-ganglionares pode ser de 1:20 ou mais, permitindo assim uma distribuição difusa do simpático.

A medula adrenal e outros tecidos cromafins são embriológica e anatomicamente homólogos aos gânglios simpáticos. A medula adrenal difere dos gânglios simpáticos porque a principal catecolamina liberada por ela no homem, e em várias outras espécies, é a epinefrina. No entanto, a inervação que chega à medula pelos nervos autonômicos libera acetilcolina, que atua sobre a medula adrenal para esta liberar epinefrina (Figura 5.2). As células cromafins na medula adrenal são inervadas por fibras pré-ganglionares típicas.

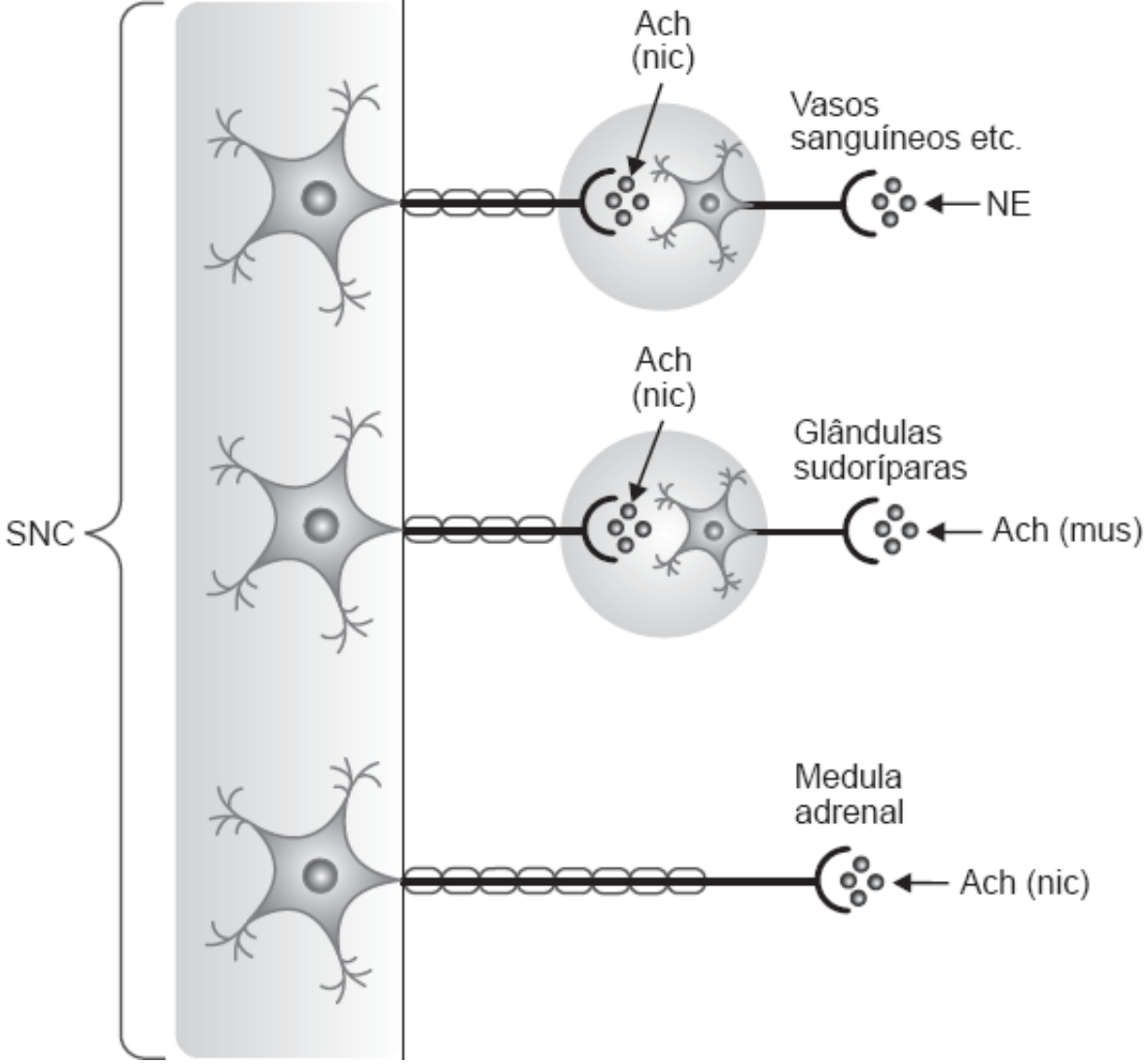
Sistema nervoso parassimpático | Craniossacral

A divisão parassimpática do SNA compreende os neurônios pré-ganglionares que se originam em três áreas do SNC e suas conexões pós-ganglionares. As regiões de origem central são o mesencéfalo, o bulbo e a porção sacral da medula espinal. As fibras pré-ganglionares de origem cranial estão contidas nos nervos cranianos oculomotor (III), facial (VII), glossofaríngeo (IX), vago (X) e espinal (XI), estando o maior contingente dessas fibras contido no nervo vago. Este contém fibras pré-ganglionares que vão inervar coração, brônquios, pulmões, esôfago, estômago, intestino delgado, parte inicial do cólon, fígado e pâncreas. As fibras parassimpáticas destinadas às vísceras pélvicas e abdominais emergem na saída sacral da medula em um feixe de nervos conhecidos como os nervos eretores (pois a estimulação desses nervos provoca ereção de órgãos genitais – de importância relevante para a inseminação artificial em animais). Tais fibras fazem sinapse em um grupo de gânglios pélvicos dispersos, de onde as fibras pós-ganglionares se projetam para os tecidos-alvo como a bexiga, o reto e a genitália. Pela localização das saídas das fibras parassimpáticas, este sistema também é chamado "craniossacral".

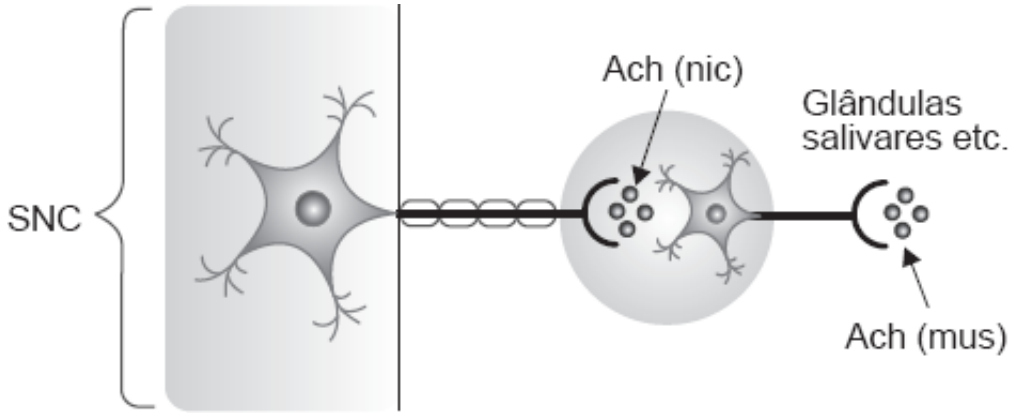
Em contraste com o sistema simpático, no parassimpático a sinapse ganglionar ocorre muito próxima ou mesmo no interior do órgão-alvo, liberando acetilcolina (Figura 5.3), sendo os neurônios pós-ganglionares muito curtos em comparação àqueles do simpático. Em alguns órgãos foi sugerida uma relação de 1:1 entre o número de fibras pré- e pós-ganglionares.

RESPOSTA DOS ÓRGÃOS EFETORES AOS IMPULSOS AUTONÔMICOS

A maioria das vísceras é inervada por ambas as divisões do SNA e o nível de atividade representa a integração de influências dos dois componentes. Em geral, o SNA regula as atividades de estruturas que não estão sob o controle voluntário do indivíduo, conforme descrito inicialmente. Há, entretanto, órgãos que são inervados e controlados por somente uma divisão do SNA, como mostrado no Quadro 5.1.



■ **Figura 5.2** Representação esquemática simplificada das fibras pré- e pós-ganglionares simpáticas. Ach: acetilcolina; NE: norepinefrina; nic: receptor nicotínico; mus: receptor muscarínico; SNC: sistema nervoso central.



■ **Figura 5.3** Representação esquemática das fibras pré- e pós-ganglionares parassimpáticas. Ach: acetilcolina; nic: receptor nicotínico; mus: receptor muscarínico; SNC: sistema nervoso central.

Apesar do conceito convencional de antagonismo entre as divisões do SNA, suas atividades em estruturas podem ser ou diferentes e independentes, ou integradoras e interdependentes. Em alguns locais (p. ex., no músculo liso visceral do intestino e bexiga e no coração) o simpático e o parassimpático produzem efeitos opostos. Em órgãos como as glândulas salivares, os efeitos de simpático e parassimpático são complementares; as glândulas sudoríparas possuem apenas a inervação simpática, enquanto o músculo ciliar do olho apresenta apenas inervação parassimpática (constritora). Nos órgãos sexuais masculinos, os efeitos são complementares

e estão integrados para promover a função sexual.

Os músculos lisos vasculares fornecem três exemplos de possíveis respostas de acordo com a inervação local. Impulsos simpáticos causam vasoconstrição das arteríolas da pele e vísceras, mas dilatação de alguns vasos em músculos esqueléticos e nenhum efeito nas arteríolas cerebrais.

QUADRO 5.1 Principais efeitos do sistema nervoso autônomo.

Órgão	Tipo de receptor	Simpático	Parassimpático	Tipo de receptor
Coração				
Nodo AS	β_1, β_2	Frequência ↑	Frequência ↓	M_2
Músculo atrial	β_1, β_2	Força ↑, velocidade de condução ↑	Força ↓	M_2
Nodo AV	β_1, β_2	Automaticidade ↑, velocidade de condução ↑	Velocidade de condução ↓, bloqueio AV	M_2
Músculo ventricular	β_1, β_2	Automaticidade ↑, força ↑, velocidade de condução ↑	Leve ↓ na contratilidade	
Sistema His-Purkinjie	β_1, β_2	Automaticidade ↑, velocidade de condução ↑	Pequeno efeito	
Vasos sanguíneos				
Aorta	α_{1D}	Vasoconstrição		
Arteríolas				
Coronária	α_{1D}	Vasoconstrição +++	Constrição +	
	β_2	Dilatação[1] ++		
Músculo esquelético	α, β_2	Constrição ++, dilatação++	Nenhum efeito	
Pele e mucosas	α_1, α_2	Constrição +++	Dilatação	
Cérebro	α_1	Constrição	Dilatação	
Pulmão	α_{1A}, α_{1B}, β_2	Constrição +, dilatação[1]	Dilatação	
Vísceras abdominais	α_1, β_2	Constrição +++, dilatação[2] +	Nenhum efeito	
Rim	α_{1B}, α_{2B}, β_1	Constrição +++, dilatação[2] +	Nenhum efeito	
Tecido erétil	α_{1A}	Constrição	Dilatação	M_3
Glândula salivar	α_1, α_2	Constrição +++	Dilatação ++	
Veias	a1, a2, β_2	Constrição ++, dilatação ++	Nenhum efeito	
Músculo liso vascular	β_2	Dilatação +++		
Pulmão				

Músculo liso bronquiolar e traqueia	α_{1A}, α_{1B}	Contração	Contração	
	β_2	Relaxamento		
Glândulas brônquicas	α_1, β_2	Secreção ↑; secreção ↓	Secreção	M_2, M_3
Estômago				
Motilidade e tônus	α_1, α_2, β_2	Diminuição	Aumento	M_3
Esfíncteres	α_1	Contração	Relaxamento	M_3
Secreção		Inibição (?)	Estimulação	
Intestino				
Motilidade e tônus	α_1, α_2, β_1, β_2	Diminuição	Aumento	M_2, M_3
Esfíncteres	α_1	Contração	Relaxamento	M_3
Secreção	α_2	Inibição	Estimulação de ácido clorídrico ↑	M_3 M_1
Tecido adiposo	β_3	Lipólise		
Fígado	α_{1A}, α_{2B}		Nenhum efeito	
	β_2	Glicogenólise e gliconeogênese		
Vesícula biliar	β_2	Relaxamento	Contração	
Rim			Nenhum efeito	
	α_{2B}	Vasoconstrição +++		
Secreção de renina	α_1, β_1	Diminuição; aumento	Nenhum efeito	
Bexiga				
Detrusor	β_2	Relaxamento	Contração	
Trígono e esfíncter	α_1	Contração ++	Relaxamento	
Ureter				
Motilidade e tônus	α_1, α_2, β_2	Aumento	Aumento (?)	
Útero				
Grávido	α_1, β_2	Contração, relaxamento	Variável	
Não grávido	β_2	Relaxamento	Variável	
Órgãos sexuais masculinos	α_1	Ejaculação	Ereção	?M_3
Próstata	α_{1D}	Contração		

Olho				
Músculo radial da íris	α_1	Contração (midríase)	Nenhum efeito	
Músculo esfincteriano da íris		Nenhum efeito	Contração (miose)	
Músculo ciliar	β_2	Relaxamento para visão distal	Contração para visão proximal	M_3
Pele				
Glândulas sudoríparas	α_1	Secreção localizada	Secreção generalizada	
Pilomotor	α_1	Contração	Nenhum efeito	
Glândulas salivares	α_1	Secreção de K^+ e água +	Secreção de K^+ e água +++	M_3
	β	Secreção de amilase +		
Glândulas lacrimais	α	Secreção ++	Secreção ↑ +++	M_3

↑: aumento do efeito; +: indicam a intensidade do efeito (+++ muito intenso; + pouco intenso). [1]Dilatação predomina no local devido a fenômenos autorregulatórios. [2]A dilatação colinérgica nesses locais é de significado fisiológico questionável.

A distinção anatômica entre as duas divisões do SNA tem profundo significado fisiológico. Assim, o sistema simpático está em atividade contínua, porém o grau desta atividade varia de momento a momento e de órgão a órgão. A ativação do sistema simpático, após situações de estresse, raiva ou medo, torna-se elevada e prepara o organismo para um estado de pronta ativação, característica de respostas tipo “luta ou fuga”. Nestas situações, o sistema simpático da adrenal também pode ser ativado. Deste modo, os batimentos cardíacos são acelerados, a pressão sanguínea é aumentada como resultado do redirecionamento do fluxo sanguíneo, contrário à pele e à região esplâncnica, a glicose sanguínea é elevada, bronquíolos e pupilas se dilatam, além da piloereção. Estes efeitos resultam principalmente das ações da epinefrina secretada pela medula adrenal. Por outro lado, o sistema nervoso parassimpático, devido a sua organização menos difusa, produz descargas discretas e localizadas e, está associado a manutenção da energia e função orgânica durante períodos de atividade mínima. Assim, a ativação do fluxo parassimpático produz uma redução nos batimentos cardíacos e pressão sanguínea, ativação de movimentos peristálticos e esvaziamento da bexiga urinária e do reto. Além disso, glândulas lacrimais, salivares e células mucosas são ativadas; também ocorre constrição bronquiolar. De acordo com estas respostas, torna-se evidente que a ativação contínua do sistema nervoso parassimpático também não é benéfica.

Embora o sistema nervoso parassimpático seja essencial para o organismo, o sistema nervoso simpático não o é, pois animais completamente desprovidos do sistema nervoso simpático podem sobreviver, apesar da ausência de respostas, quando da ativação do fluxo simpático em situações de estresse.

TRANSMISSÃO DOS IMPULSOS NO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

A primeira proposta concreta de um mecanismo neuroquímico de transmissão foi feita logo após o início do século 20. Enquanto o termo **condução** é reservado à passagem de um impulso ao longo do axônio ou fibra muscular, o termo **transmissão** se refere à passagem de impulsos por uma sinapse ou junção neuroefetora. Langley (1901) observou a semelhança entre os efeitos da injeção de extratos da glândula adrenal e a estimulação dos nervos simpáticos. Em 1905, Elliot ampliou as observações de Langley e postulou que os impulsos nervosos simpáticos liberam quantidades minúsculas de uma substância semelhante à epinefrina, em contato com as células efetoras. Ainda em 1905, Langley sugeriu que as células efetoras possuíam “substâncias receptivas” excitatórias e inibitórias e que a resposta à epinefrina dependia do tipo de substância presente. Em 1914, Dale, reinvestigando as propriedades farmacológicas da acetilcolina, observou que esta droga reproduzia

as respostas à estimulação dos nervos parassimpáticos e introduziu o termo **parassimpatomimético** para caracterizar seus efeitos.

Somente em 1921, Loewi demostrou pela primeira vez a mediação química dos impulsos nervosos por meio da liberação de agentes químicos específicos. Ele estimulou o nervo vago de um coração de rã isolado e permitiu que o líquido de perfusão entrasse em contato com um segundo coração de rã. Assim, era evidente que uma substância química era liberada do primeiro órgão e diminuía a frequência do segundo. Loewi denominou esta substância como *vagusstoff* (substância do vago). De modo análogo foi constatada aceleração do segundo coração, quando se estimulava o nervo simpático do primeiro, e a substância foi denominada *acceleranstoff* (substância aceleradora). A epinefrina reproduzia estes efeitos. Estas experiências de Loewi se tornaram clássicas, uma vez que foram conclusivas para a demonstração de uma substância química ser a responsável pela conexão entre impulso nervoso e órgão efetor.

A transmissão da informação dos neurônios pré-ganglionares a neurônios pós-ganglionares ou de pós-ganglionares aos órgãos efetores envolve a transmissão química de impulsos nervosos.

Impulsos elétricos originários do SNC resultam em despolarização local da membrana neuronal como resultado do aumento seletivo na permeabilidade dos íons Na^+ que entram na célula. Segue-se imediatamente a repolarização da membrana pelo aumento seletivo da permeabilidade aos íons K^+ que saem. Esses fluxos iônicos são mediados por canais iônicos separados e distintos. O fluxo iônico transmembrana, que leva a correntes iônicas produzidas em um circuito local, resulta na geração de um potencial de ação que é propagado através da extensão do axônio. A chegada do potencial de ação na terminação nervosa pré- ou pós-ganglionar leva a uma liberação quantal de neurotransmissor, estocado em vesículas intracelulares.

A liberação do neurotransmissor, tanto da norepinefrina do sistema nervoso simpático quanto da acetilcolina do sistema nervoso autônomo parassimpático, ocorre por um processo denominado exocitose, que é cálcio-dependente. Neste processo, as vesículas de armazenamento migram através da ação de uma família de proteínas, as sinapsinas e a Rab3 – esta última uma proteína de família *ras* – que controlam o tráfego e a mobilização das vesículas até a membrana da terminação nervosa e fundem-se a ela. A seguir, as vesículas abrem-se no espaço extracelular pela ação de outras proteínas, como a sinaptofisina, que contribuem para a formação do poro de fusão e permitem a liberação do neurotransmissor e outras substâncias. O neurotransmissor se difunde através da fenda sináptica e pode interagir com receptores no corpo celular do neurônio pós-ganglionar (receptores pós-sinápticos). Tanto no sistema simpático quanto parassimpático, o neurotransmissor liberado pelos neurônios pré-ganglionares é a acetilcolina (Ach).

A ativação dos receptores pós-sinápticos leva a um aumento na permeabilidade iônica que resulta na geração de potenciais de ação que são propagados pelo axônio do neurônio pós-ganglionar até o órgão-alvo. O neurotransmissor liberado pelos terminais simpáticos pós-ganglionares é a norepinefrina (NE) e pelos parassimpáticos pós-ganglionares é a Ach.

Além desses neurotransmissores clássicos, devemos ainda considerar a existência dos neurotransmissores não adrenérgicos não colinérgicos (NANC) que ocorrem em várias estruturas, principalmente no sistema nervoso entérico, e em várias partes dos sistemas simpático e parassimpático. Os transmissores NANC incluem serotonina (5-HT), trifosfato de adenosina (ATP), dopamina (DA) e vários neuropeptídios. Algumas evidências sugerem que o polipeptídio intestinal vasoativo (VIP) pode participar da transmissão NANC, regulando várias respostas parassimpáticas no trato gastrintestinal, incluindo o relaxamento dos esfíncteres no estômago e intestino.

A resposta subsequente no órgão efetor depende das características do neurotransmissor e do tipo de receptor presente. Em condições normais, estes receptores podem estar localizados na superfície da célula efetora, como se observa na junção neuromuscular do músculo esquelético e em outras sinapses, ou distribuídos de maneira mais uniforme, como se observa no músculo liso. A Ach e a NE atuam em diferentes receptores farmacológicos para mediar a sua resposta final no órgão-alvo. A classificação de numerosos subtipos de receptores é primariamente baseada em estudos farmacológicos, mas é evidente que a resposta final dependerá muito mais do tipo de receptor que do neurotransmissor. De modo geral, pode ocorrer um dos três tipos de alteração na permeabilidade: (1) aumento da permeabilidade a cátions como Na^+ e Ca^{2+} resultando em uma despolarização da membrana, ou seja, um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS); (2) aumento

seletivo da permeabilidade a ânions, principalmente o Cl^-, resultando em hiperpolarização da membrana, originando um potencial inibitório pós-sináptico (PIPS); e (3) aumento da permeabilidade ao K^+, que se difunde para o meio extracelular com consequente hiperpolarização do potencial de membrana (PIPS).

Após a liberação do neurotransmissor, este deve ser rapidamente inativado para evitar a ativação excessiva dos receptores. As sinapses possuem dois mecanismos gerais para realizar este processo:

- Presença de enzimas altamente seletivas para degradar os neurotransmissores na fenda sináptica
- Locais de captação e recaptação presentes em terminações pré-sinápticas, fígado, músculo e células da glia no SNC, respectivamente, e que transportam o neurotransmissor para o terminal pré-sináptico.

Além de funcionarem como neurotransmissores, os mediadores químicos podem regular a liberação pré-sináptica, bem como a excitabilidade neuronal. Vários mediadores endógenos (p. ex., ácido γ-aminobutírico – GABA, prostaglandinas, opioides e outros peptídios), assim como os próprios transmissores, exercem controle pré-sináptico (principalmente inibitório) sobre a liberação autônoma do receptor.

Transmissão autonômica adrenérgica

Biossíntese de catecolaminas

Neste tema geral são incluídas a NE, que é o neurotransmissor nas fibras pós-ganglionares, também encontrada em algumas regiões do cérebro, e a DA, que é sintetizada como um precursor da NE e não é normalmente encontrada nas terminações nervosas autonômicas. Deve-se ressaltar, porém, que receptores dopaminérgicos estão presentes em leitos vasculares renais, mesentéricos e coronarianos. Por outro lado, no SNC a DA é um neurotransmissor predominante do sistema extrapiramidal dos mamíferos e em várias vias mesocorticais e mesolímbicas; e a epinefrina, cuja formação ocorre principalmente na medula adrenal e em certas regiões cerebrais, também atua.

O precursor para a biossíntese das catecolaminas é o aminoácido L-tirosina, que é ativamente transportado tanto para o interior de neurônios noradrenérgicos quanto para as células cromafins da medula adrenal. No citoplasma de neurônios noradrenérgicos, a L-tirosina é convertida a L-dopa (di-hidroxifenilalanina) pela enzima tirosina-hidroxilase.

A hidroxilação da tirosina é geralmente considerada como a etapa limitante da velocidade na biossíntese das catecolaminas, e a tirosina hidroxilase é ativada após a estimulação dos nervos adrenérgicos ou da medula adrenal. A enzima é um substrato para as proteinoquinases dependentes de 3',5' monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) e sensíveis à cálcio-calmodulina, e a fosforilação catalisada pela quinase é associada ao aumento da atividade da hidroxilase. Além disso, a tirosina-hidroxilase é inibida pelos compostos catecóis de uma forma competitiva com seu fator pterina, tetraidrobiopterina. É, portanto, sujeita à inibição de *feedback* pelo produto final.

A L-dopa é um substrato para outra enzima citoplasmática, dopa-descarboxilase (aminoácido L-aromático descarboxilase) que resulta na síntese de DA (di-hidroxifeniletilamina). Cerca de 50% da DA formada são captados ativamente para as vesículas de armazenamento através de transportadores situados na membrana das vesículas, e então, sob ação da dopamina β-hidroxilase (DβH), são convertidos a L-norepinefrina no interior das vesículas. O restante de DA que não foi captado para o interior das vesículas é desaminado em ácido 3,4-di-hidroxifenilacético (DOPAC) e depois O-metilado em ácido homovanílico (HVA). As enzimas que participam na formação de norepinefrina são sintetizadas nos corpos celulares dos neurônios adrenérgicos e então transportadas ao longo dos axônios para as suas terminações nervosas. As etapas são resumidas na Figura 5.4.

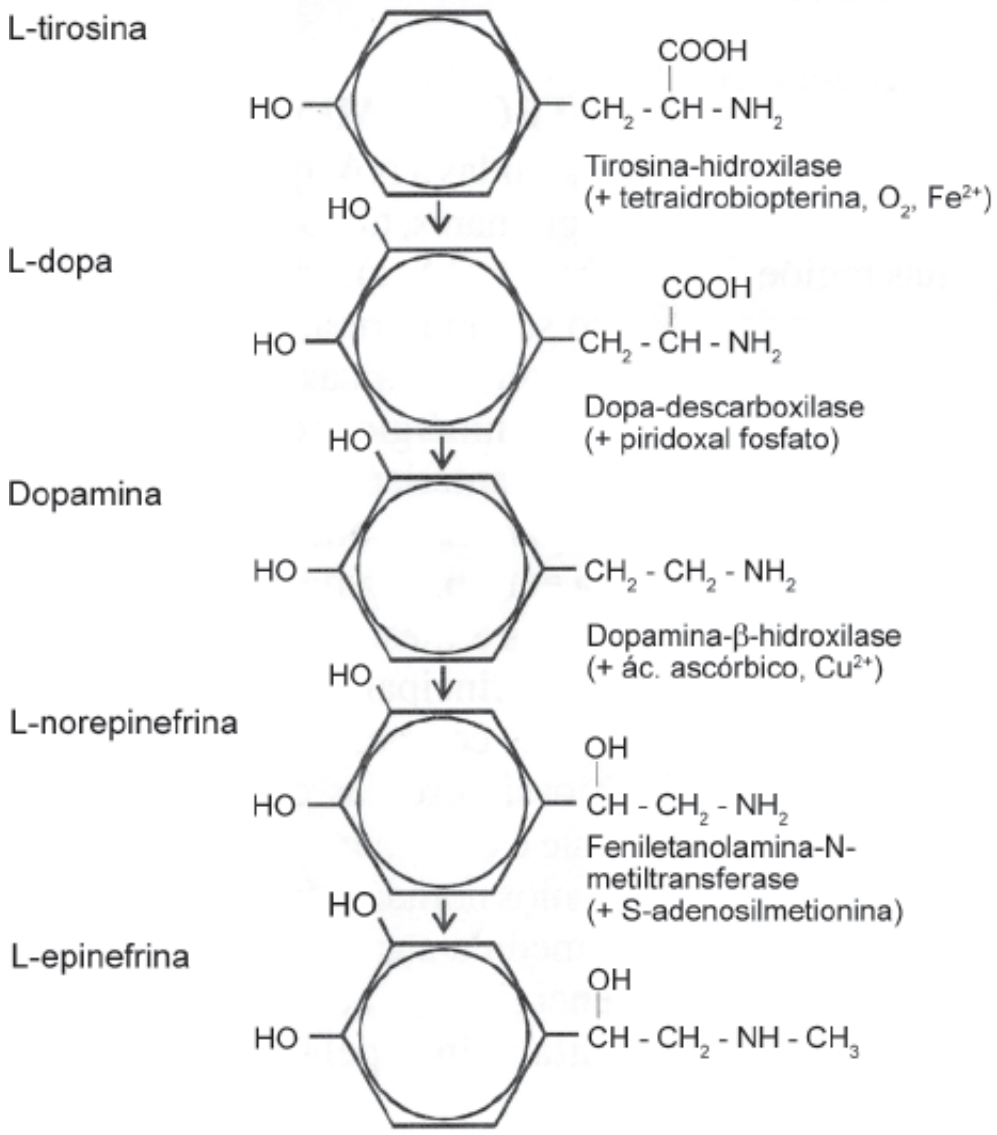
Adicionalmente, na medula adrenal a norepinefrina também é sintetizada. Para tanto, é metilada no citoplasma da célula para formar o hormônio epinefrina, sendo esta reação catalisada pela enzima feniletanolamina-N-metiltransferase (PNMT). A velocidade da síntese de epinefrina a partir da norepinefrina nas células cromafins é dependente dos níveis de glicocorticoides secretados pelo córtex da glândula.

Armazenamento de norepinefrina e epinefrina

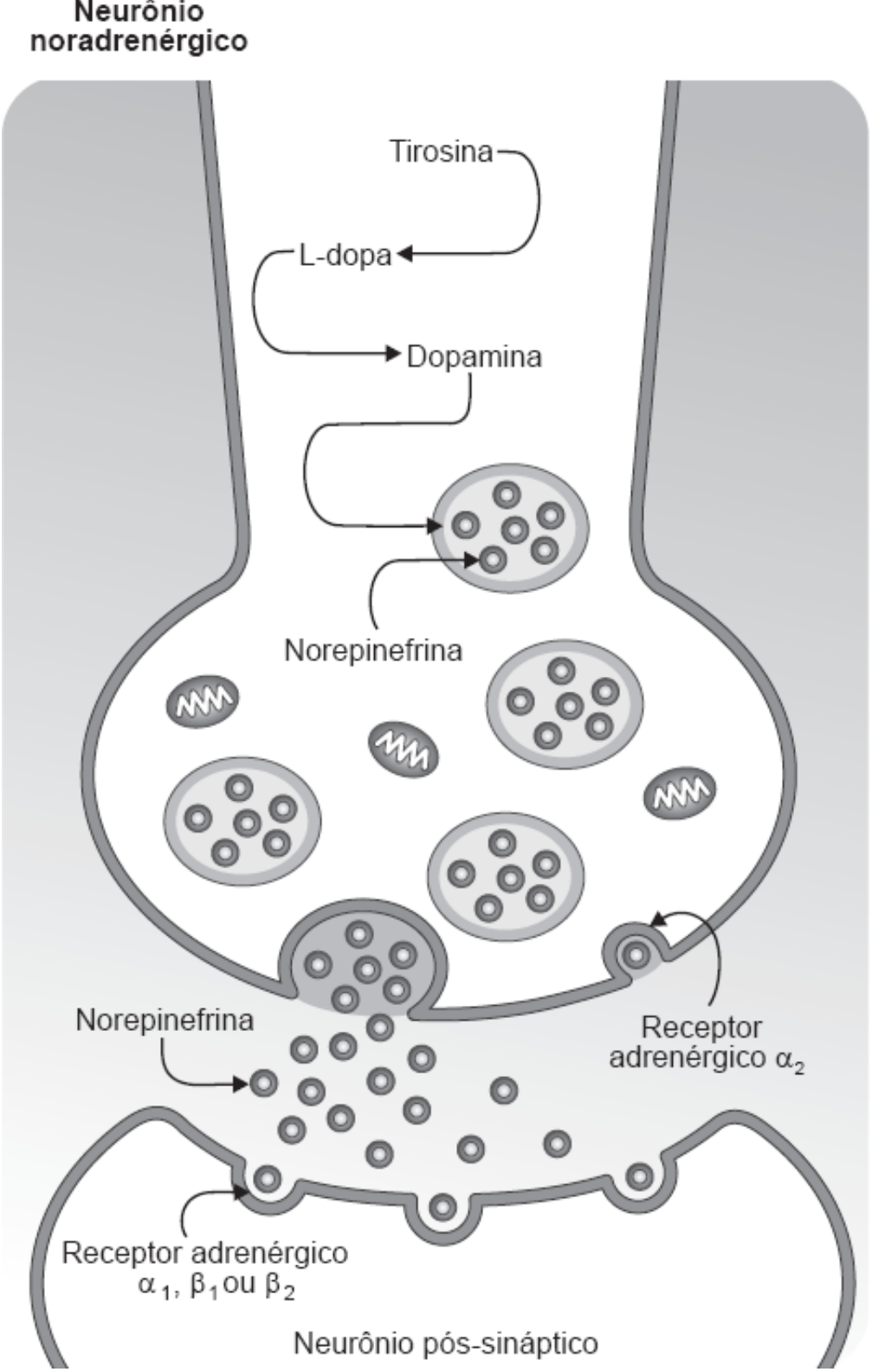
Os locais mais importantes de armazenamento de norepinefrina e epinefrina são as vesículas granulosas, observadas em altas concentrações nas varicosidades da terminação nervosa. Evidências sugerem que estas vesículas são formadas no corpo celular de neurônios adrenérgicos e são transportadas ao longo do axônio até as terminações nervosas (Figura 5.5).

Dentro das vesículas a NE se encontra sob a forma de um complexo molecular com ATP (trifosfato de adenosina) na proporção de 4:1. Além disso, as vesículas também contêm cromogranina, a enzima DβH, ácido ascórbico e peptídios, como a encefalina e o neuropeptídio Y (NPY). Fora das vesículas, a norepinefrina não pode ser encontrada sob a forma livre – não ligada.

No interior das vesículas, existe ainda um sistema de transporte ativo que ajuda a manter o gradiente de norepinefrina. Este sistema pode concentrar 200 vezes mais norepinefrina no interior da vesícula, sendo o ATP e os íons magnésio essenciais para este processo. Este mecanismo de transporte é sensível à ação de certas substâncias como reserpina, que libera norepinefrina a partir das vesículas para o citoplasma.



■ **Figura 5.4** Biossíntese das catecolaminas.



■ **Figura 5.5** Representação esquemática da liberação de norepinefrina.

Na medula adrenal a norepinefrina deixa os grânulos, e no citoplasma é metilada a epinefrina, que é armazenada em outras vesículas. A epinefrina corresponde a aproximadamente 80% do total de catecolaminas.

Liberação de catecolaminas

Quando um impulso nervoso é propagado ao longo do neurônio adrenérgico pós-ganglionar, ocorre liberação de norepinefrina a partir das vesículas de armazenamento por exocitose. Neste processo (representado esquematicamente na Figura 5.5), também são liberados DβH, cromogranina e ATP. O cálcio também está envolvido no processo de exocitose. A sinaptotagmina e a sinaptobrevina (VAMP), localizadas na membrana da vesícula, e as neurexinas e sintaxinas, situadas na membrana plasmática da terminação pré-sináptica, estão

envolvidas no acoplamento das vesículas aos locais de liberação na membrana plasmática. A sinaptofisina contribui para a formação do poro de fusão. Após a exocitose, o neurotransmissor liberado poderá atuar em receptores pré ou pós-sinápticos, ser degradado intra ou extraneuronalmente ou ser recaptado para a terminação pré-sináptica.

Mecanismo análogo ocorre na liberação de epinefrina e norepinefrina na medula adrenal.

Interrupção das ações das catecolaminas

As ações da NE e epinefrina são interrompidas por:

- Recaptação pelas terminações nervosas
- Diluição por difusão para fora da fenda sináptica e captação em locais extraneuronais
- Transformação metabólica.

Após a liberação na fenda sináptica, uma grande quantidade de NE é recuperada através de recaptação por um mecanismo de transporte ativo específico, que a transporta através da membrana axonal, desde a sinapse até o *pool* citoplasmático. Ocorre ainda transporte ativo de NE contra o gradiente de concentração elevado, do citoplasma para os reservatórios vesiculares. Assim, a recaptação é o mecanismo mais importante na cessação da ação da NE liberada. Ambos os sistemas de transporte envolvidos com a recaptação são suscetíveis à ação de medicamentos, como os antidepressivos.

A importância da recaptação neuronal das catecolaminas, também denominada recaptação 1 ou de alta afinidade, é indicada por observações de que os inibidores deste processo (p. ex., cocaína, antidepressivos) potencializam os efeitos do neurotransmissor. A recaptação extraneuronal, captação 2 ou de baixa afinidade está presente nas células gliais, hepáticas, miocárdicas e outras. Este sistema de transporte é responsável pela remoção das catecolaminas circulantes.

Duas enzimas são responsáveis pela degradação das catecolaminas: a monoamina oxidase (MAO), localizada na membrana de mitocôndrias no terminal pré-sináptico, e a catecol-O-metiltransferase (COMT), localizada em tecidos neuronais e não neuronais. A NE do *pool* citoplasmático sofre uma reação de desaminação pela MAO, bem como a NE que ingressa na terminação nervosa por recaptação; a NE na fenda é rapidamente metilada pela COMT.

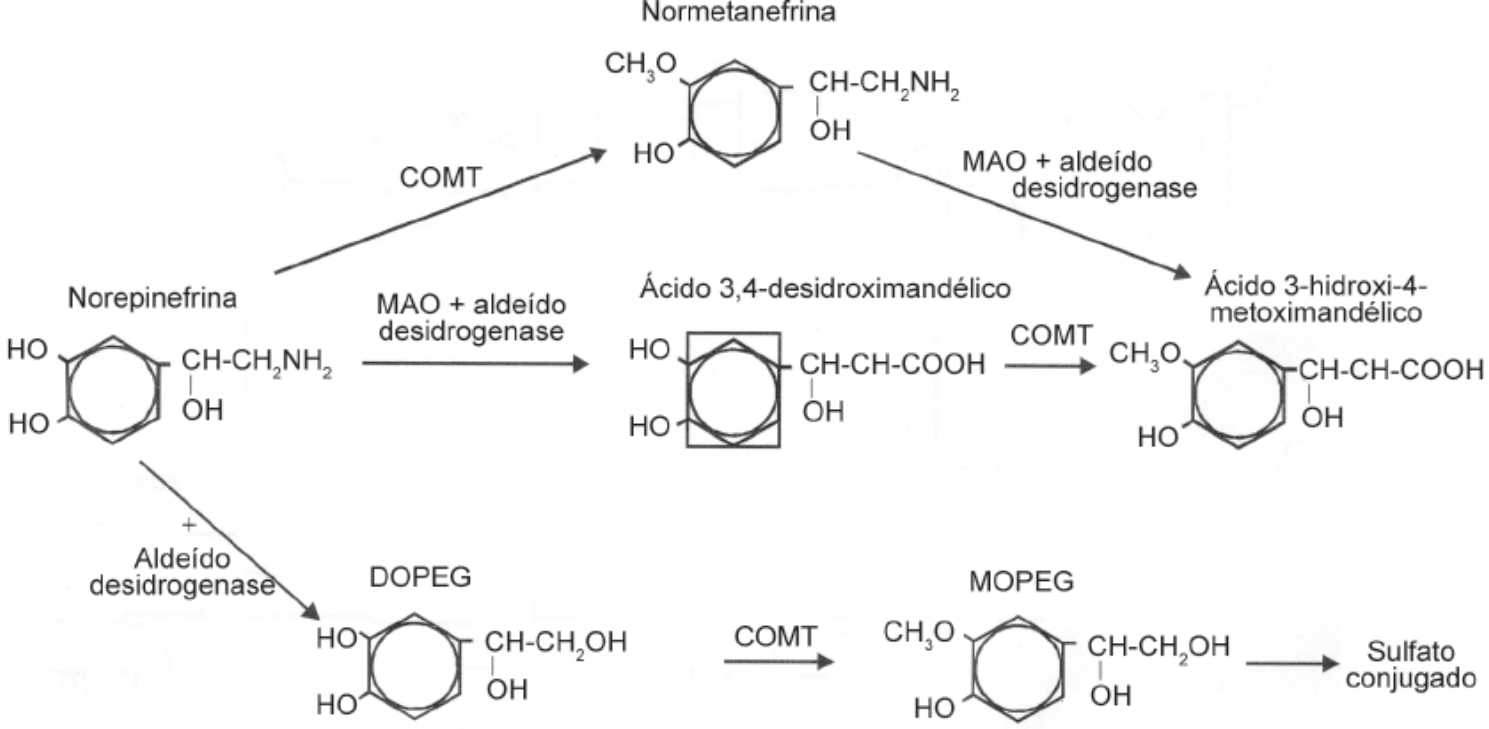
A maior parte da epinefrina e da NE que entra na circulação após estimulação adrenal ou exocitose pelas fibras adrenérgicas é inicialmente metilada pela COMT em metanefrina ou normetanefrina.

A NE que é liberada por medicamentos como a reserpina é inicialmente desaminada pela MAO até formar DOPEG (3,4-di-hidroxifeniletilenoglicol) no interior do neurônio, que é convertido a ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico, geralmente (mas incorretamente) denominado ácido vanilmandélico (VMA) (Figura 5.6).

A análise dos metabólitos urinários fornece informações sobre o *turnover* neuronal e sobre a fonte de catecolaminas original. A presença destes metabólitos pode ser investigada em determinadas enfermidades, como no feocromocitoma.

Receptores adrenérgicos (adrenorreceptores)

Embora estruturalmente relacionados, diferentes receptores adrenérgicos regulam processos fisiológicos distintos através do controle de síntese ou liberação de vários segundos mensageiros, diferenciando assim a resposta celular desencadeada por cada receptor ativado pela NE ou epinefrina.



■ **Figura 5.6** Degradação da norepinefrina pela monoamina oxidase (MAO) e pela catecol-O-metiltransferase.

Ahlquist (1948) inicialmente propôs que havia mais de um receptor adrenérgico, baseando-se em observações de que os simpatomiméticos podem causar contração ou relaxamento do músculo liso, dependendo do local e do agente escolhido. Esse autor também propôs as designações α e β para os receptores no músculo liso onde as catecolaminas produziam respostas excitatórias e inibitórias, respectivamente (uma exceção é o intestino, que geralmente é relaxado pela ativação dos receptores α ou β). A ordem de potência dos agonistas é isoproterenol > epinefrina ≥ NE para receptores β e epinefrina ≥ NE > > isoproterenol para α. A NE tem pouco efeito nos receptores β_2, enquanto a epinefrina e o isoproterenol são muito ativos nestes receptores (Quadro 5.2).

Os receptores β foram ainda subdivididos em β_1 e β_2, porque a epinefrina e a NE são essencialmente equipotentes nos primeiros receptores, enquanto a epinefrina é 10 a 50 vezes mais potente que a NE nos últimos. Um terceiro receptor beta-adrenérgico – designado β_3 –, que é aproximadamente 10 vezes mais sensível à NE que à epinefrina e não é bloqueado por antagonistas clássicos (como propranolol), foi posteriormente apresentado, estando presente em adipócitos. A localização dos receptores β nos diferentes órgãos e suas funções estão descritas no Quadro 5.1.

A heterogeneidade dos receptores alfa-adrenérgicos também foi observada quando se percebeu que a NE e outros agonistas alfa-adrenérgicos poderiam inibir a liberação da própria NE dos neurônios. Este efeito de *feedback* da NE sobre sua liberação das terminações nervosas é mediado por receptores α, que são farmacologicamente distintos dos receptores α pós-sinápticos clássicos. Assim, esses receptores α pré-sinápticos foram designados como α_2, enquanto os receptores α-excitatórios pós-sinápticos foram designados α_1. Evidências indicam que há heterogeneidade adicional dos receptores α_1 e α_2-adrenérgicos (α_A, α_{1B}, α_{1D}, e α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}).

QUADRO 5.2 Principais agonistas e antagonistas adrenérgicos e colinérgicos.

	Subtipo de receptor		Agonistas	Antagonistas
Receptores adrenérgicos	α_1	α_{1A}	Epinefrina	Fentolamina
		α_{1B}	Norepinefrina	Tolazolina
		α_{1C}	Fenilefrina	Prazosina

	α_1	α_{2A}	Epinefrina	Fentolamina
		α_{2B}	Norepinefrina	Tolazolina
		α_{2C}	Clonidina	Ioimbina
	β	β_1	Epinefrina	Propranolol
		β_2	Norepinefrina	Metoprolol (β_1)
		β_3	Isoproterenol	Butoxamina (β_2)
Receptores colinérgicos	Muscarínico	M_1	Acetilcolina Muscarina Carbamilcolina	Atropina Pirenzepina
		M_2	Acetilcolina Muscarina Carbamilcolina	Atropina
	Nicotínico	Gangliônico	Acetilcolina Nicotina	Hexametônio Mecamilamina
		Músculo esquelético	Acetilcolina Nicotina	D-tubocorina Decametônio

Interessantemente, os receptores adrenérgicos não estão envolvidos apenas em processos fisiológicos, também estão relacionados à patogênese de enfermidades em algumas espécies domésticas, o que desperta possibilidades de estratégias terapêuticas. Em cães, sua participação em distúrbios cardiovasculares (p. ex., *down-regulation* [redução] de β-receptores em cardiomiopatia dilatada) e na modulação da agressividade canina tem despertado interesse. Em cavalos sadios os receptores β_1 são predominantes no coração, mas na insuficiência cardíaca ocorre aumento (supersensibilidade ou *up-regulation*) da expressão do subtipo β_2. Nessa mesma espécie, com alta incidência de enfermidades respiratórias, diferenças funcionais regionais têm sido evidenciadas no trato respiratório. O receptor β_2 predomina em todos os segmentos, mas a resposta do subtipo mediado pela adenilciclase é tecido-dependente, com maior atividade em membranas traqueais do que em membranas de brônquios e pulmões. Foi também observado que a ativação do sistema simpático pode desempenhar importante função na patogênese de cistos ovarianos bovinos, devido à modificação dos níveis de betarreceptores na hipófise e nos ovários.

Receptores beta-adrenérgicos

Os receptores β_1 estão situados principalmente no miocárdio e nas proximidades das terminações adrenérgicas dos órgãos-alvo periféricos, enquanto os β_2 estão presentes no coração, onde participam na contração do miocárdio, e também no músculo liso dos vasos e outros tecidos, onde promovem relaxamento. Por outro lado, a estimulação dos receptores β_2 pré-sinápticos está associada a um discreto aumento da liberação de NE. Além disto, também são descritos receptores β_2 em locais distantes das terminações nervosas, como nas células musculares lisas vasculares e em elementos sanguíneos (plaquetas e leucócitos), que podem ser ativados pelas catecolaminas circulantes, em especial a epinefrina. Recentemente demonstrou-se aumento dos receptores β_3 no coração de ratos diabéticos (Turan e Tuncay, 2014); estão ainda localizados no tecido adiposo, na vesícula biliar, no cólon e no miocárdio.

A estimulação de receptores β_1, β_2 e β_3 leva à ativação da enzima ligada à membrana, adenilciclase, que catalisa a conversão do ATP a cAMP (adenosina monofosfato cíclico). A ativação da enzima adenilciclase pelos receptores β não é direta, mas mediada por uma proteína G, designada G_s (estimuladora), conforme esquematizado na Figura 5.7. Portanto, as ações celulares dos receptores β dependem do segundo mensageiro

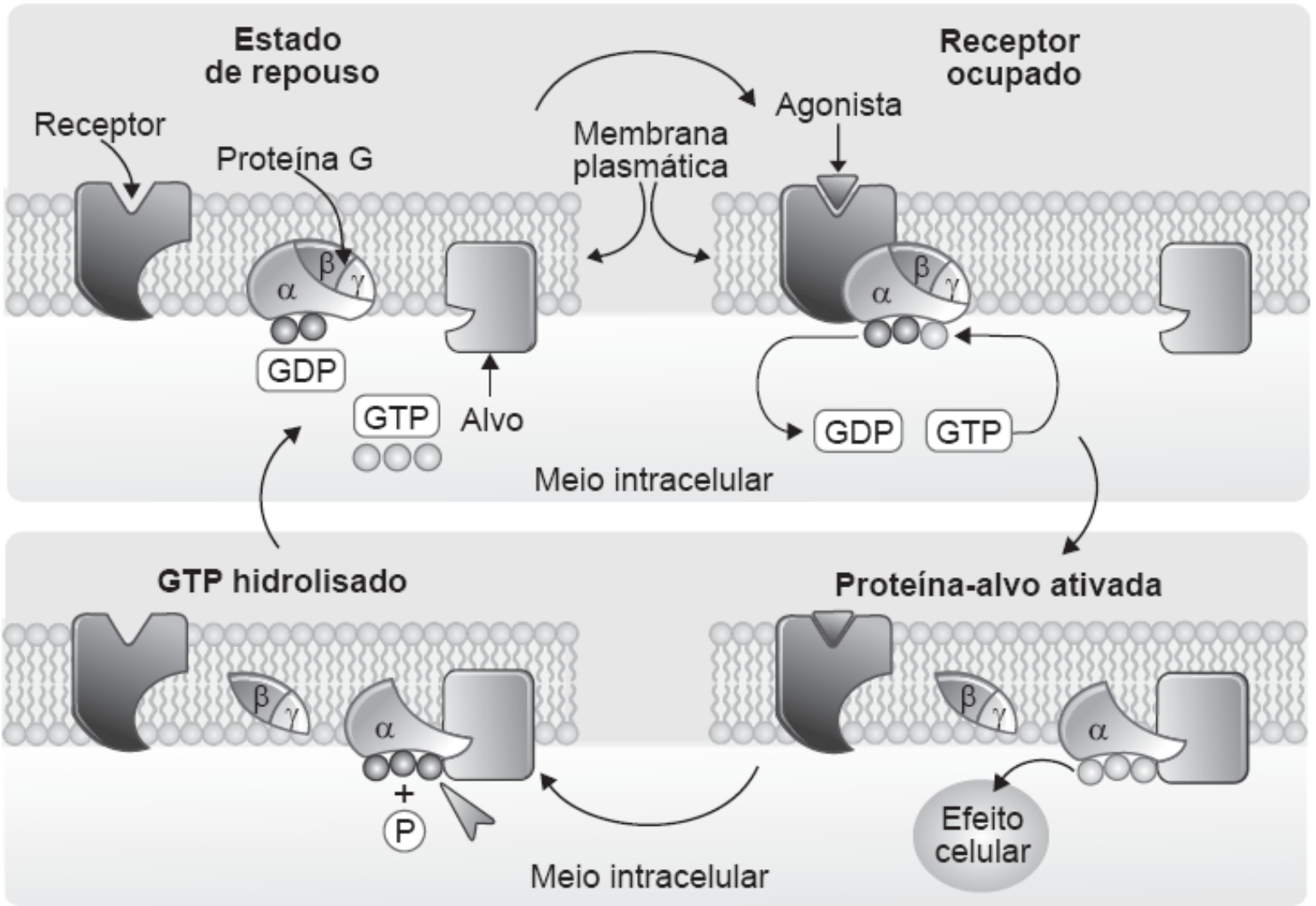
cAMP.

As proteínas G são proteínas regulatórias e recebem esta denominação devido à sua alta afinidade por nucleotídios da guanina.

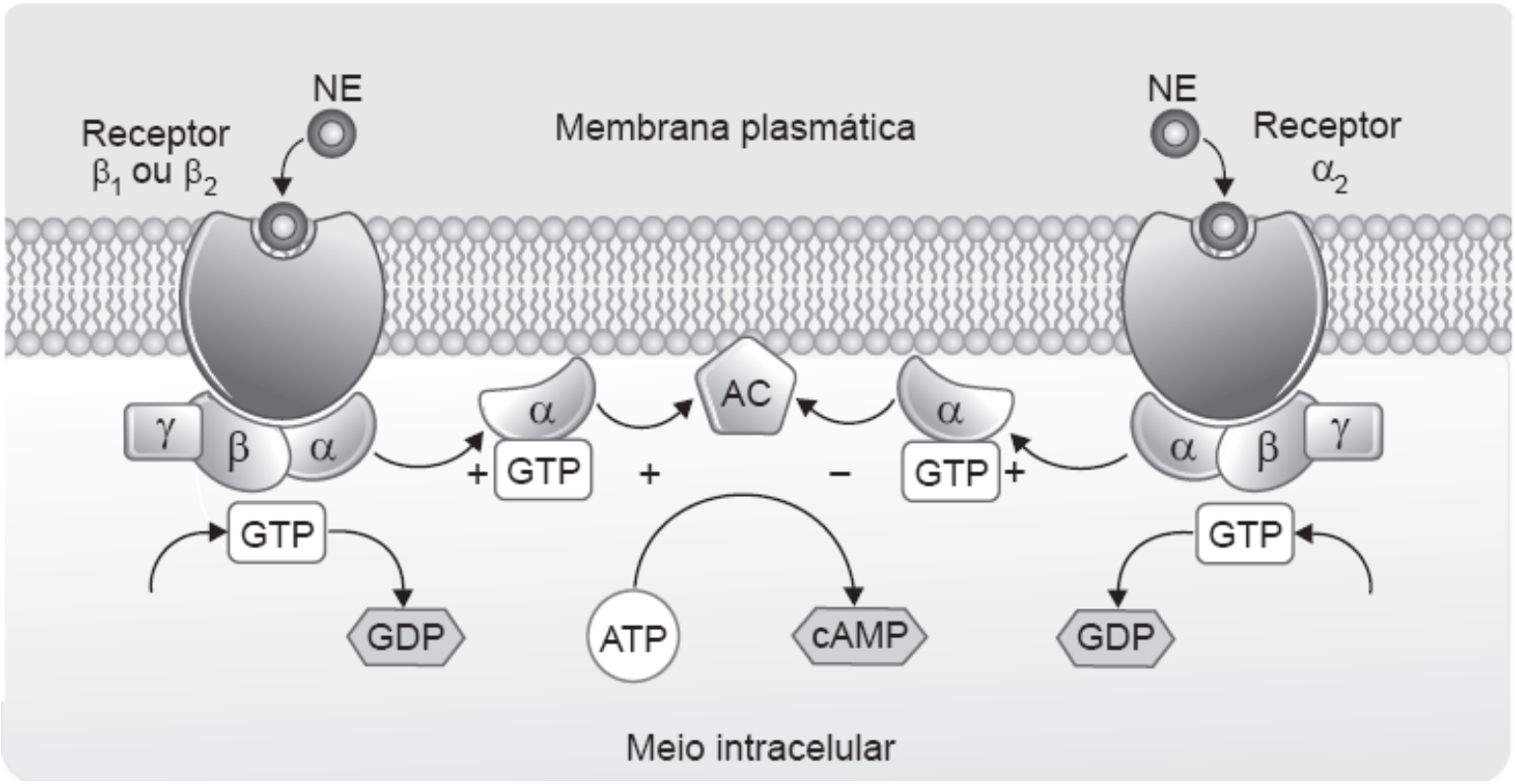
A sequência resumida de eventos da ativação do receptor e da proteína G pode ser assim representada:

1. Agonista β adrenérgico se liga aos receptores β_1, β_2 ou β_3
2. O complexo agonista-receptor se liga à proteína G_s através da subunidade α (em repouso há uma molécula de GDP – guanina-difosfato ligada a esta porção da proteína G)
3. A formação do complexo agonista-receptor-proteína G facilita o deslocamento do GDP pelo GTP (guanina-trifosfato)
4. O complexo entre proteína G_s e GTP se dissocia do complexo agonista-receptor e interage com a subunidade catalítica da adenilciclase, portanto promovendo a conversão do ATP em cAMP
5. O cAMP ativa uma enzima intracelular, a proteinoquinase dependente de cAMP que catalisa a fosforilação da quinase da fosforilase, que desta forma ativa a enzima; a seguir, a quinase da fosforilase fosforila e ativa a fosforilase. Esta sequência de fosforilações sucessivas possibilita a amplificação do sinal intracelular, levando à resposta farmacológica. No coração, por exemplo, a estimulação dos receptores β produz aumento da concentração intracelular de cAMP e da fosforilação das proteínas (como troponina e fosfolambano), resultando nos efeitos inotrópico e cronotrópico positivos (aumento da força de contração e da frequência cardíaca, respectivamente). Por outro lado, no músculo liso bronquiolar, a ativação de receptores β_2 leva à fosforilação da miosina quinase de cadeia leve, resultando em relaxamento ou broncodilatação.

Portanto, a ativação de β_1, β_2 ou β_3 leva a um aumento do segundo mensageiro cAMP, conforme ilustra a Figura 5.8.



■ **Figura 5.7** Ação geral das proteínas G na regulação das enzimas-alvo (adenilciclase e fosfolipase C, entre outras).



■ **Figura 5.8** Formação do segundo mensageiro – cAMP, pela ativação dos receptores β_1 e β_2 após ligação da norepinefrina (NE). A ativação do receptor α_2 conduz à diminuição da formação de cAMP.

Receptores alfa-adrenérgicos

Receptores α_1

Os receptores α_1 produzem seus efeitos por meio de um aumento no *turnover* intracelular do segundo mensageiro fosfatidilinositol; isto é, a ativação do receptor leva à estimulação da enzima de membrana fosfolipase C via proteínas $G_{q/11}$, de acordo com o esquema proposto na Figura 5.9. A ativação da fosfolipase C (PLC) resulta na hidrólise do bifosfato de fosfatidilinositol (PIP_2), que produz os segundos mensageiros trifosfato de inositol (IP_3) e diacilglicerol (DAG). O DAG ativa a proteinoquinase C (PKC), em parte por sensibilizá-la ao Ca^{2+}, que leva à fosforilação de uma série de proteínas intracelulares e canais iônicos. O IP_3 atua liberando o Ca^{2+} intracelular (do retículo endoplasmático e dos calciossomas) para o citoplasma. Estes efeitos provavelmente levam à regulação da condutância iônica. Na maioria dos músculos lisos, o aumento das concentrações intracelulares do Ca^{2+} causa contração; entretanto, o aumento das concentrações intracelulares do Ca^{2+} que resulta da estimulação dos receptores α_1 do músculo liso gastrintestinal causa hiperpolarização e relaxamento, pela ativação do canais de K^+ dependentes do cálcio. Além disso existe uma interação do tipo *crosstalk* (interação de receptores ou proteinoquinases) para os subtipos α_{1A} e α_{1B} no coração de ratos neonatos. Esta interação é antagônica e previne a hiperatividade do receptor α_{1B}, que pode conduzir à hipertrofia do miocárdio.

A proteinoquinase C pode ainda fosforilar proteínas de membrana como canais, bombas e proteínas trocadoras de íons, efeitos esses que resultam na regulação da condutância de diversos íons.

Por fim, a estimulação de receptores α_1 pode ativar a fosfolipase A (PLA), que produzirá liberação do ácido araquidônico livre que, a seguir, é metabolizado pela ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase a prostaglandinas e leucotrienos, respectivamente. No músculo liso vascular, α_1 pode regular um canal de Ca^{2+} através de uma proteína G.

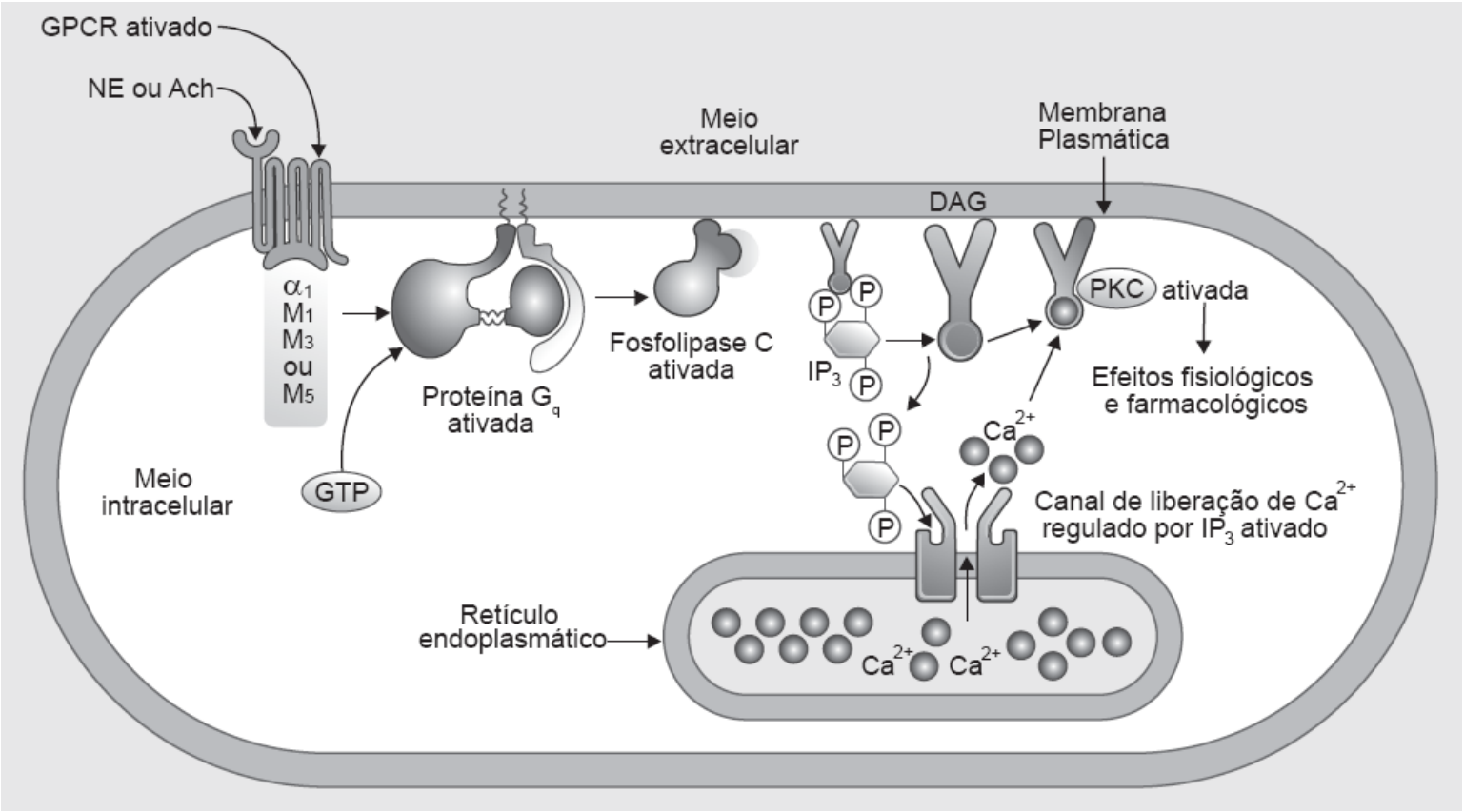
Receptores α_2

Três genes diferentes que codificam subtipos de receptores α_2 foram identificados em humanos, no entanto, suas propriedades farmacológicas e distribuição nos tecidos não foram totalmente determinadas. São atualmente conhecidos pelo menos 3 subtipos de a_2 adrenorreceptores: α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}, que foram identificados através da ligação a antagonistas triciados, da sequência de aminoácidos e da localização cromossômica. Algumas evidências experimentais sugerem que o α_{2A} adrenorreceptor seja equivalente ao receptor α_{2D} clonado. Três subtipos são farmacologicamente ativos: α_{2A}, α_{2B} e α_{2C}.

Assim, os receptores α_2 pré-sinápticos podem mediar a inibição da liberação de outros neurotransmissores além da NE nos sistemas autônomo e central. Deve-se salientar ainda, que receptores α_2 podem estar situados em locais distantes das terminações nervosas, como nas células musculares lisas vasculares e em elementos sanguíneos (plaquetas e leucócitos) e podem ser ativados pelas catecolaminas circulantes, em especial a epinefrina. A ativação dos receptores α_2 pode eliciar uma série de efeitos intracelulares; a seguir são descritos os principais.

Quando os receptores α_2 são ativados, inibem a adenilciclase pela interação com proteínas G denominadas G_i (inibitórias), como mostra a Figura 5.8. As concentrações intracelulares de cAMP são, portanto, reduzidas, e o estado de ativação da proteinoquinase dependente de cAMP é reduzido. Os receptores α_2 podem, ainda, ativar os canais de K^+ controlados pelas proteínas G, resultando em hiperpolarização da membrana. Em alguns órgãos, este processo é dependente de Ca^{2+}; em outros, resulta do acoplamento direto entre os receptores e os canais de K^+. Os receptores α_2 são capazes de inibir os canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes. Este efeito é mediado pelas proteínas G_o (outras). No músculo liso, os agonistas α_2 produzem contração devido ao aumento da hidrólise do polifosfoinositídeo e aumento da disponibilidade intracelular do Ca^{2+}.

Substâncias como a clonidina são agonistas mais potentes em receptores α_2 que em α_1; em contrapartida, a fenilefrina e a metoxamina ativam seletivamente os receptores α_1 pós-sinápticos. Assim, a estimulação dos receptores α_2 pós-sinápticos (ou pós-juncionais) no SNC está associada à diminuição do fluxo simpático e parece ser responsável pelo efeito anti-hipertensivo de medicamentos comoclonidina e α-metildopa. Entretanto, essa distribuição seletiva não é totalmente válida, pois α_1 e α_2 não estão necessariamente restritos à localização pós- e pré-juncional, respectivamente (Quadro 5.2).



■ **Figura 5.9** Ciclo do bifosfato de fosfotidilinositol (PIP_2). Tanto a ativação do receptor α_1 pela norepinefrina (NE), como a ativação de M_1, M_3 ou M_5 pela acetilcolina (Ach) resultam na formação dos segundos mensageiros

trifosfato de inositol (IP_3) e diocilglicerol (DAG). GPCR: receptor acoplado à proteína G; PKC: fosfolipase C; M: receptores muscarínicos.

Transmissão autonômica colinérgica

A Ach é um neurotransmissor do sistema colinérgico amplamente distribuído no SNA, como também em certas regiões cerebrais. A Ach é liberada por todas as fibras pré-ganglionares no SNA e por aquelas da medula adrenal; fibras pós-ganglionares parassimpáticas que se dirigem para o órgão efetor; fibras pós-ganglionares das glândulas sudoríparas e algumas fibras simpáticas de vasos em músculos esqueléticos.

Biossíntese de acetilcolina

A biossíntese de Ach nos neurônios colinérgicos ocorre pela acetilação da colina, catalisada pela enzima colina-acetiltransferase (CAT), com a acetil coenzima A (acetil-CoA) servindo como doador de grupos acetil (Figura 5.10).

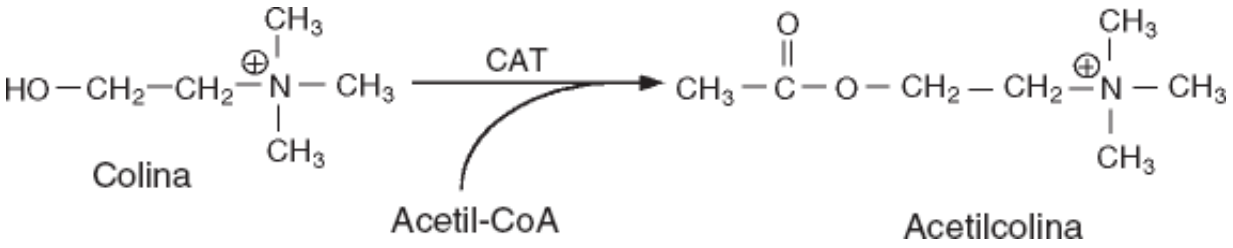
A colina é ativamente transportada para o axoplasma do neurônio a partir de sítios extraneuronais por um processo de captação de colina de alta e baixa afinidade, podendo o sistema de alta afinidade ser inibido pelo hemicolínio.

Após a síntese, a Ach é transportada para as vesículas de armazenamento. O vesamicol (uma droga que interrompe a neurotransmissão colinérgica por inibir o transporte de Ach para o interior das vesículas) inibe este sistema de transporte, portanto bloqueando a liberação evocada de Ach sem afetar o influxo de Ca^{2+} para o terminal nervoso. Cada vesícula pode conter de 1.000 a mais de 50.000 moléculas de Ach, além de ATP e uma proteína específica denominada vesiculina. Quando o *turnover* de Ach é alto, o transporte de colina para as terminações nervosas pode se transformar na etapa que limita a velocidade da reação.

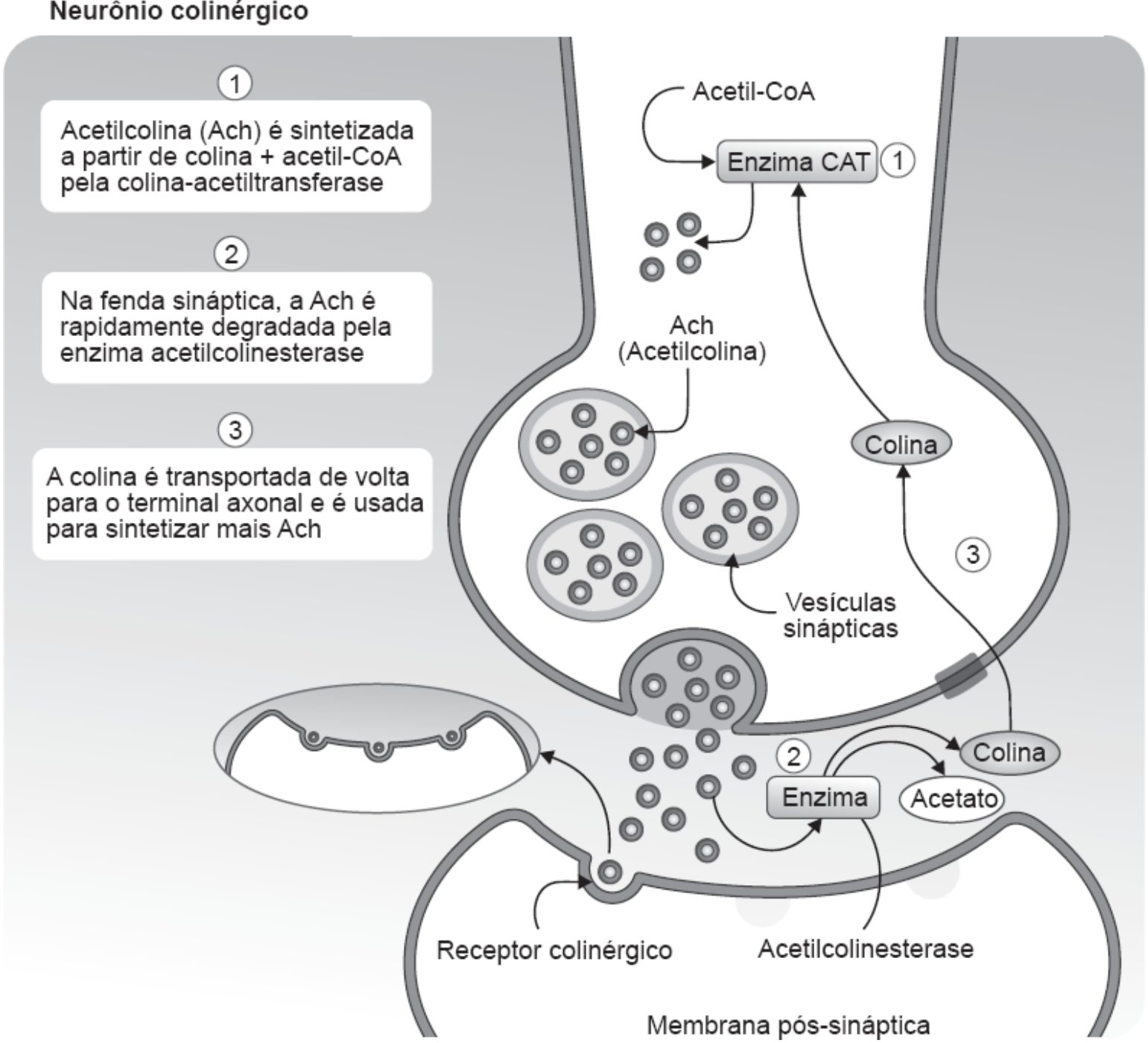
Liberação de acetilcolina

Estudos da junção neuromuscular em músculo esquelético levaram à hipótese de que a Ach seja liberada nas placas motoras terminais em quantidades constantes, ou *quanta*. Quando o potencial de ação chega à terminação nervosa motora, há liberação sincrônica de 100 ou mais *quanta* (ou vesículas) de Ach.

A despolarização de uma terminação nervosa permite o influxo de Ca^{2+} através de canais voltagem-sensíveis. Este influxo de Ca^{2+} facilita a fusão da membrana vesicular com a membrana plasmática da terminação nervosa, como descrito anteriormente, resultando na extrusão do conteúdo das vesículas, como mostra a Figura 5.11.



■ **Figura 5.10** Biossíntese da acetilcolina. CAT: colina-acetiltransferase.



■ **Figura 5.11** Síntese e liberação de acetilcolina (Ach) em neurônio colinérgico. CAT: colina-acetitransferase.

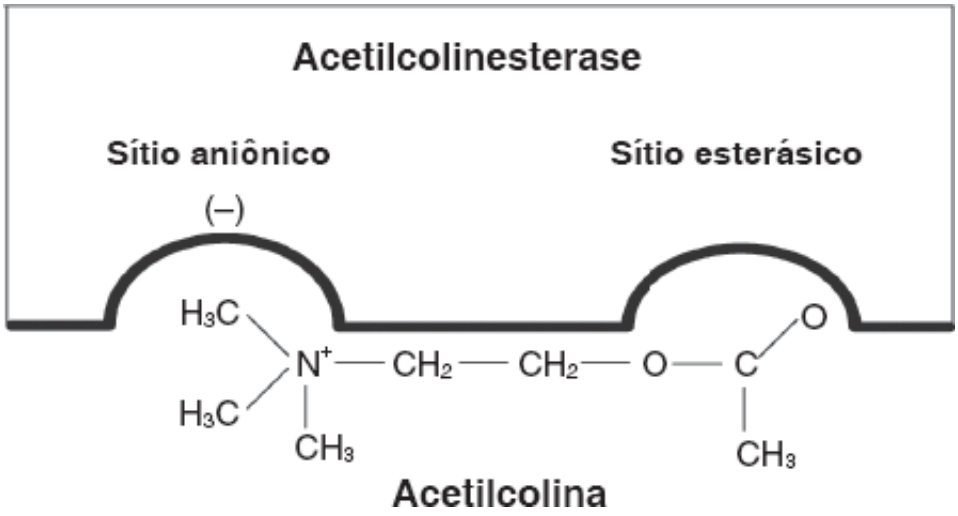
A liberação de Ach e outros transmissores por meio da exocitose é inibida por toxinas produzidas por algumas espécies do gênero *Clostridium*. Estas toxinas inibem a sinaptobrevina e proteínas relacionadas na terminação nervosa. A toxina botulínica A liga-se às terminações dos nervos motores colinérgicos, resultando em uma paralisia flácida, enquanto a toxina tetânica, também produzida por um *Clostridium*, liga-se seletivamente e entra nos neurônios vertebrais, onde bloqueia a liberação de glicina e causa paralisia espástica. Finalmente, a toxina dos venenos da aranha viúva-negra (gênero *Latrodectus*) promove a liberação maciça das vesículas, provavelmente pela ligação à neurexina na membrana neuronal.

Interrupção das ações da acetilcolina

A Ach é rapidamente hidrolisada pela enzima acetilcolinesterase (AchE). A AchE, também conhecida como colinesterase específica ou verdadeira, é encontrada em neurônios colinérgicos (dendritos, pericário e axônios), nas adjacências das sinapses colinérgicas e em outros tecidos. É altamente concentrada na junção neuromuscular, estando a maior parte da AchE localizada na superfície e nas invaginações da membrana pós-juncional. Em outras sinapses colinérgicas a hidrólise da Ach por essa enzima ocorre na terminação nervosa.

Técnicas biofísicas demonstraram que o tempo necessário para a hidrólise da Ach pela AchE é menor que 1 milissegundo.

A AchE apresenta dois centros ativos: o sítio aniônico e o sítio esterásico. Cada sítio se liga especificamente a diferentes porções da molécula de Ach. Assim, o nitrogênio quaternário (N^+) da Ach se liga ao sítio aniônico da AchE através de ligações eletrostáticas, enquanto a porção carboxila (–COOH) do éster acetil da Ach se liga covalentemente ao sítio esterásico, conforme mostra a Figura 5.12. A hidrólise enzimática da Ach envolve, portanto, uma atração eletrostática inicial entre o sítio aniônico e o nitrogênio catiônico da Ach e um subsequente ataque nucleofílico pela serina-OH do sítio esterásico (a qual é ativada por uma histidina adjacente), conduzindo à acetilação da serina. A enzima acetilada sofre hidrólise e libera acetato, tornando-se novamente livre, podendo atuar novamente sob outra molécula de Ach.



■ **Figura 5.12** Interação da acetilcolina com a enzima acetilcolinesterase.

Além da AchE, existe a butirilcolinesterase, também conhecida como pseudocolinesterase, falsa colinesterase ou esterase sérica, que está presente em vários tipos de células gliais. É principalmente encontrada no plasma e no fígado.

Embora ambos os tipos de colinesterases possam hidrolisar a Ach e sejam inibidos pela fisostigmina, podem ser distinguidos por suas taxas de hidrólise da butirilcolina e pelo uso de inibidores seletivos.

A ação da AchE é instantânea, quase 90% da Ach liberada podem ser hidrolisados antes de alcançar a membrana pós-sináptica. Os produtos de degradação são ácido acético e colina. O ácido acético resultante é rapidamente recaptado para as diversas vias bioquímicas no interior do citoplasma. A colina é ativamente transportada de volta para a terminação nervosa, onde pode ser novamente reutilizada na síntese de Ach.

Receptores colinérgicos | Colinorreceptores

Como comentado anteriormente, a Ach é o neurotransmissor principal nos gânglios autonômicos (parassimpáticos e simpáticos) e nos terminais nervosos parassimpáticos, onde sua ação pode ser inibitória ou excitatória, lenta ou rápida, de acordo com o receptor envolvido.

Dale (1914) observou que os vários ésteres da colina produziam respostas semelhantes àquelas dos alcaloides nicotina ou muscarina, dependendo da preparação farmacológica. Desse modo, Dale sugeriu que a Ach era um neurotransmissor no SNA; também afirmou que a substância possui ações duplas, que ele denominou **ação nicotina** (nicotínica) e **ação muscarina** (muscarínica), pelo fato de se assemelharem às respostas farmacológicas desencadeadas por estas substâncias naturais. A partir desses alcaloides é que também se denominaram os receptores colinérgicos de nicotínicos e muscarínicos, que têm localizações diferentes.

A resposta da maioria das células efetoras autonômicas nos órgãos viscerais é tipicamente muscarínica, na qual receptores muscarínicos estão localizados. Já a resposta em gânglios simpáticos e parassimpáticos e também no músculo esquelético é nicotínica, pois nestes locais há presença expressiva de receptores

nicotínicos. As Figuras 5.2 e 5.3 esquematizam a localização de ambos os tipos de receptores de Ach.

A Ach é uma molécula flexível e evidências indiretas sugerem que as conformações do neurotransmissor são distintas quando este se liga a receptores nicotínicos ou muscarínicos. Embora a Ach e algumas outras substâncias possam estimular os receptores muscarínicos e nicotínicos, um grande número de outros agonistas e antagonistas é muito seletivo para um dos dois principais tipos de receptor, evidenciando assim suas propriedades específicas. A seguir são descritas as principais características de ambos os tipos e subtipos de receptores colinérgicos.

Receptores nicotínicos

Os receptores nicotínicos pertencem à família de receptores acoplados a canais iônicos. São canais iônicos controlados por ligantes pelo mecanismo de portões, e sua ativação causa rápido aumento na permeabilidade celular ao Na^+ e K^+, despolarização e excitação. Os receptores nicotínicos são proteínas pentaméricas compostas por, no mínimo, duas subunidades distintas, mas homólogas. Cada subunidade contémmúltiplos domínios transmembrana e as subunidades individuais circundam um canal interno. Os receptores nicotínicos estão presentes na junção neuromuscular, nas sinapses ganglionares e também no cérebro, onde a Ach é um neurotransmissor.

Há muito tempo se sabe que os receptores nicotínicos não são idênticos com base nas ações distintas de certos agonistas e antagonistas que interagem com os receptores nicotínicos do músculo esquelético e gânglios. A heterogeneidade deste receptor foi comprovada por técnicas de clonagem molecular; por exemplo, o receptor encontrado no músculo esquelético contém 4 subunidades proteicas (α_2, β, δ, γ ou α_2, β, δ, ε).

Assim, a nomenclatura para os receptores nicotínicos foi sugerida de acordo com a ação de agonistas e antagonistas farmacológicos. Existem 8 subtipos de α (α_2–α_{10}) e 4 subtipos de β (β_2– β_4). Como nem todas as combinações de α e β são funcionais, algumas combinações provenientes da diversidade das subunidades resultam, em parte, em receptores afuncionais.

Receptores muscarínicos

Os receptores muscarínicos pertencem à família de receptores acoplados à proteína G. Cinco subtipos destes receptores foram detectados por clonagem molecular: m_1, m_2, m_3 m_4 e m_5. Entretanto, os receptores definidos farmacologicamente por meio da ação de agonistas e antagonistas são três: M_1, M_2 e M_3. Há menos informação sobre a natureza e localização celular dos receptores M_4 e M_5.

Os receptores M_1 são encontrados nos gânglios autonômicos e em neurônios do SNC, e nas células parietais gástricas, parecem mediar os efeitos excitatórios da Ach. Esta excitação é produzida por redução na condutância ao K^+, que causa despolarização na membrana.

Os receptores M_2 predominam no miocárdio e também são encontrados no músculo liso e, nas terminações pré-sinápticas colinérgicas, parecem exercer efeitos inibitórios, principalmente por meio do aumento da condutância ao K^+ e pela inibição dos canais de cálcio.

Os receptores M_3 e M_4 estão localizados em glândulas secretoras, músculo liso e no SNC. Estão envolvidos com efeitos excitatórios da Ach. Ambos medeiam a mobilização do Ca^{++} na musculatura lisa da bexiga de cobaias, além da coexistência do subtipo M_2 neste tecido. Todos os cinco subtipos são encontrados no SNC.

Os receptores M_5 estão localizados no SNC, contudo, até o momento, têm pouca função autonômica periférica reconhecida. É o único subtipo muscarínico localizado na área tegmental ventral, que modula a liberação de dopamina.

As funções dos receptores muscarínicos M_1, M_3 e M_5 são mediadas pela interação com as proteínas G do tipo $G_{q/11}$, conforme mostra Figura 5.9, levando ao aumento do *turnover* do fosfatidilinositol intracelular. Assim, a ativação destes receptores leva a associação com a proteína G e ativação da fosfolipase C. A ativação desta enzima irá formar os dois segundos mensageiros, DAG e IP_3, a partir do PIP_2 da membrana, como mostra a Figura 5.9. O DAG ativa a proteinoquinase C (juntamente com o Ca^{2+}), enquanto o IP_3 promove liberação de Ca^{2+} intracelular armazenado no retículo endoplasmático.

Uma segunda via para mediação das respostas aos agonistas muscarínicos é evocada pela ativação dos

receptores M_2 e M_4. Estes receptores interagem com um grupo distinto de proteínas G (G_i e G_o) com consequente inibição da adenilciclase, ativação dos canais de K^+ operados por receptor e inibição da atividade dos canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes em alguns tipos celulares. Deste modo, no miocárdio, a inibição da adenilciclase associada a um aumento da condutância ao K^+ pode explicar os efeitos inotrópico e cronotrópico negativos da Ach.

Por fim, outros eventos celulares como a liberação de ácido araquidônico e a ativação da guanililciclase podem ocorrer como resultado da ativação de receptores muscarínicos.

RESPOSTA DOS ÓRGÃOS-ALVO À ESTIMULAÇÃO SIMPÁTICA E PARASSIMPÁTICA

A resposta dos órgãos-alvo às drogas simpatomiméticas e parassimpatomiméticas é mediada por uma complexa cadeia de respostas que pode ser resumida em dois tipos de resposta: (1) resposta a curto prazo (uso agudo de uma droga): ocorre após ligação do neurotransmissor ou agonistas aos receptores e pode resultar em alterações da afinidade do receptor ou de canais ao ligante endógeno ou exógeno; (2) resposta a longo prazo (após uso prolongado de uma droga): uma droga pode produzir respostas mais lentas quando o segundo mensageiro formado ativa proteinoquinases, que por sua vez podem regular os fatores de transcrição que regulam a expressão gênica neural (p. ex., CREB – *cAMP response element-binding protein*; FOS; JUN e outros) que podem alterar o número de enzimas, canais e receptores envolvidos no processo.

A resposta à ativação de receptores colinérgicos, em especial os muscarínicos, em diferentes órgãos está descrita no Quadro 5.1. Uma das respostas fisiológicas da Ach, para exemplificar, é a vasodilatação. O efeito vasodilatador da Ach requer um endotélio intacto, dependente de óxido nítrico (NO), previamente denominado FRED (fator relaxante de endotélio). O NO liberado pelo endotélio medeia a vasodilatação causada por uma série de autacoides, por meio da ativação da guanilil ciclase, que aumenta as concentrações do 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP).

O NO é sintetizado a partir do aminoácido L-arginina pela enzima óxido nítrico sintase (NOS). O NO formado é um gás e não é armazenado como outros neurotransmissores. Sua liberação ocorre lentamente por difusão, apresenta meia-vida de aproximadamente 6 s e não pode ser detectado em tecidos, sendo sua formação indicada pela ativação da NOS. No SNA, a NOS está presente em neurônios colinérgicos pós-ganglionares e em neurônios simpáticos pré-ganglionares, ambos com sinapses mediadas pela Ach.

COTRANSMISSÃO

Provavelmente é a regra, e não a exceção, o fato de que ocorre liberação de mais de um transmissor ou modulador pelos neurônios. Estes transmissores interagem com seus receptores específicos produzindo efeitos frequentemente pré e pós-sinápticos.

Em alguns neurônios a função do transmissor primário pode ser compartilhada por duas ou mais substâncias (p. ex., Ach e a substância P nos neurônios excitatórios que inervam a musculatura intestinal). Na maioria dos casos, ocorre cotransmissão, entretanto, uma substância química sempre apresenta um efeito principal – **neurotransmissor ou transmissor primário**. Por outro lado, algumas substâncias que contribuem para as alterações agudas na excitabilidade neuronal, mediante aumento ou diminuição da liberação do neurotransmissor, são denominadas como **moduladores ou neuromoduladores**, sendo o termo **neuromediadores** reservado aos segundos mensageiros cAMP, cGMP, entre outros. Existem ainda, certas substâncias como peptídios, que podem ser liberados a partir de neurônios e atuar em receptores específicos do peptídio nas células efetoras, sem apresentar qualquer ação na neurotransmissão primária. Paradoxalmente, em algumas situações, uma substância presente no neurônio apresenta uma ação oposta à do transmissor primário. Finalmente, uma substância química pode atuar como neurotransmissor em um tipo de neurônio, apresentar um papel neuromodulatório em outro e nenhuma ação em certos neurônios.

A coexistência parece ocorrer em neurônios colinérgicos, entre a Ach e o polipeptídio intestinal vasoativo (VIP) em neurônios de fluxo parassimpático que se destinam à inervação das glândulas salivares, entre outros. Outra ocorrência é a coexistência de NE e neuropeptídio Y (NPY) em terminações nervosas simpáticas. Este

sinergismo resulta em aumento do poder vasoconstritor da NE. Neste caso verificou-se que o peptídio estimula tanto a vasodilatação como as secreções colinérgicas. Evidências apontam que o NO também possa atuar como cotransmissor no sistema nervoso entérico mediando o enchimento gástrico e em nervos pélvicos participando da ereção peniana. Além disso, este mediador também participa ativamente do processo de fertilização (para maiores detalhes, ver Kuo *et al.*, 2000). O ATP, que é um constituinte das vesículas de armazenamento de neurotransmissores em neurônios adrenérgicos e nas vesículas colinérgicas, parece mediar as respostas excitatórias pós-sinápticas (PEPS) da NE em vasos sanguíneos e no canal deferente. Metabólitos do ATP, como a adenosina, podem produzir efeitos inibitórios sobre a liberação do transmissor, sendo que a administração de antagonistas do receptor de adenosina (como a teofilina) aumenta as concentrações da NE e da dopamina-β-hidroxilase na circulação.

Assim, as terminações nervosas simpáticas e parassimpáticas respondem não somente a NE e a Ach, respectivamente, mas também aos neurotransmissores NANC. Por exemplo, no coração uma subpopulação de nervos intrínsecos localizados no septo atrial e intra-atrial contém e libera cotransmissores que incluem ATP, NO, NPY, Ach e 5-HT. Todavia os resultados dessas interações ainda não totalmente conhecidos.

INTERAÇÃO DE SISTEMA AUTÔNOMO E SISTEMA IMUNOLÓGICO

É importante ainda ressaltar a interação dos sistemas autônomo e imunológico. A interação do simpático com o sistema imune é fundamental para a saúde e regula todos os aspectos das funções imune inata e adaptativa, integrando funções para manter a homeostase. Neste contexto, os adrerreceptores β_2 estão envolvidos na regulação simpática das funções de células do sistema imune (ver Lorton e Bellinger, 2015). Mais ainda, o sistema nervoso autônomo parassimpático, via nervo vago, influencia respostas inflamatórias periféricas. A Ach se liga ao receptor nicotínico (subunidade α_7 de nAChR) em macrófagos e ativa eventos de sinalização, resultando em supressão de citocinas pró-inflamatórias e ativação de citocinas anti-inflamatórias (Kenney e Ganta, 2014).

BIBLIOGRAFIA

Ahles, A.; Engelhardt, S. Polymorphisms determine β-adrenoceptor conformation: implications for cardiovascular disease and therapy. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 30, n. 4, p. 188-193, 2009.

Ahlquist, R.P. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol.*, v. 153, p. 586-600, 1948.

Akici, A.; Karaalp. A.; Iskender, E.; Christopoulos, A.; El-Fakahany, E.E.; Oktay. *S Eur J Pharmacol.*, v. 388, p. 115-123, 2000.

Badino, P.;Odore, R.; Re, G. Are so many adrenergic receptor subtypes really present in domestic animal tissues? A pharmacological perspective. *Veterinary Journal,* v. 170, n. 2, p. 163-174, 2005.

Berlan, M.; Monstastruc, J.L.; Lafontan, M. Pharmacological prospects for α_2 adrenoceptors antagonist therapy. *Trends in pharmacological sciences*, v. 13, p. 277-282, 1992.

Cryan, J.F.; Dinan, T.G. Gut microbiota: microbiota and neuroimmune signalling–Metchnikoff to microglia. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2015.

Dale, H.H. The action of certain esters and ethers of choline, and their relation to muscarine. *J Pharmacol Exper Ther.*, v. 6, p. 147-190, 1914.

Daniel, E.E.; Low, A.M.; Gaspar, V.; Lu-Chao, H.; Green, J.; Akrong, J *et al*. Unusual α-adrenoceptor subtype in canine saphenous vein: comparison to mesenteric vein. *Brit J Pharmacol.*, v. 117, p. 1535-1543, 1996.

Deng, X.F.; Sculptoreanu, A.; Mulay, S.; Peri, K.G.; Li, J.F.; Zheng, W.H. *et al.* Croosstalk between alpha-1A and alpha-1B adrenoceptors in neonatal rat myocardium: implications in cardiac hypertrophy. *The J Pharmacol Exp Ther.*, v. 286, p. 489-496, 1998.

De Ponti, F.; Gibelli, G.; Croci, T.; Arcidiaco, M; Crema, F.; Manara, L. Functional evidence of atypical β_3 adrenoceptors in the human colon using the β_3 selective adrenoceptor antagonist, SR 59230A. *Brit J Pharmacol.*, v. 117, p. 1474-1376, 1996.

Dinan, T.G.; Cryan, J.F. Melancholic microbes: a link between gut microbiota anddepression? *Neurogastroenterol Motil*. v. 25, p. 713-719, 2013.

Emorine, L.; Blin, N.; Strosberg, A.D. The human $\beta_3$adrenoceptor: the search for a physiological function. *Trends in phramacological sciences*, v. 15, p. 3-7, 1994.

Emorine, L.J.; Marullo, S.; Briend-Sutren, M.M.; Patey, G.; Tate, K.; Delavier-Klutchko, C.; Strosberg, D. Molecular caracterization of the human β_3 adrenergic receptor. *Science*, v. 245, p. 1118-1121, 1989.

Furchgott, R.F.; Zawadski, J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, v. 288, p. 373-376, 1980.

Gotti, C.; Zoli, M.; Clementi, F. Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. *Trends Pharmacol Sci.* 2006; v. 27, n. 9, p. 482-491, 2006.

Gyires, K.; Zádori, Z.S.; Shujaa, N.; Minorics, R.; Falkay, G.; Mátyus, P. Analysis of the role of central and peripheral a2-adrenoceptor subtypes in gastric mucosal defense in the rat. Neurochemistry International, v. 51, p. 289-296, 2007.

Kenney, M.J.; Ganta, C.K. Autonomic nervous system and immune system interactions. *Compr Physiol*. v. 4, n. 3, p. 1177-1200, 2014.

Kuo, R.C.; Baxter, G.T.; Thompson, S.H.; Stricker, S.A.; Patton, C.; Bonaven, J.; Epel, D. NO is necessary and sufficient for egg activation at fertilization. *Nature*, v. 406, n. 6796, p. 633-636, 2000.

Langley, J.N. Observations on the physiological action of extracts on the suprarenal bodies. J. Physiol. v. 27, p. 237-256, 1901.

Langer, S.Z. 25 years since the discovery of presynaptic receptors: present knowledge and future perspectives. *Trends in Pharmacol Sci*., v. 18, p. 95-99, 1997.

Langmead, C.J.; Watson, J.; Reavill, C. Muscarinic acetylcholine receptors as CNS drug targets. *Pharmacol & Therapeutics*, v. 117, p. 232-243, 2008.

Lorton, D.; Bellinger, D.L. Molecular mechanisms underlying β-adrenergic receptor-mediated cross-talk between sympathetic neurons and immune cells. *Int J Mol Sci*., v. 16, p. 5635-5665, 2015.

Lundberg, J.M. Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: integrative aspects on amines, neuropeptide, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. *Pharmacol Rev.*, v. 48, n. 1, p. 113-178, 1996.

Mayer, E.A. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci.* v. 12, n. 8, p. 453-66, 2011.

Scott, L.V.; Clarke, G.; Dinan, T.G. The brain-gut axis: a target for treating stress-related disorders. *Mod Trends Pharmacopsychiatri.* v. 28, p. 90-9, 2013.

Turan, B.; Tuncay, E. Regulation of cardiac b3-adrenergic receptors in hyperglycemia. *Indian J Biochem Biophys,* v. 51, n. 6, p. 483-492, 2014.

Zheng G.; Smith, A.M.; Huang, X. *et al*. Subramanian, Kiran B. Siripurapu, Agripina Deaciuc, Chang-GuoZhan, and Linda P. Dwoskin. Structural modifications to tetrahydropyridine-3-carboxylate esters en route to the discovery of M5-preferring muscarinic receptor orthosteric antagonists. *J Med Chem*, v. 56, n. 4, p. 1693-1703, 2003.

6

Agonistas e Antagonistas Colinérgicos

Maria Aparecida B. F. Vital | Alexandra Acco

INTRODUÇÃO

Como descrito no *Capítulo 5*, a acetilcolina (Ach) atua como neurotransmissor em diferentes tipos de receptores colinérgicos. São eles: receptores pré-ganglionares tanto do sistema nervoso autônomo (SNA) simpático como parassimpático; receptores pós-ganglionares do SNA parassimpático e em alguns do simpático; receptores pré- e pós-sinápticos no sistema nervoso central (SNC); e receptores pós-juncionais da junção neuromuscular, que são apresentados no *Capítulo 8*, em função da importância do uso clínico dos relaxantes musculares.

Os receptores colinérgicos são classificados em **muscarínicos** e **nicotínicos**. Estas denominações advêm de estudos dos efeitos colinérgicos obtidos com o emprego dos alcaloides muscarina (obtido de um cogumelo – *Amanita muscaria*) e nicotina (encontrada em um arbusto – *Nicotiana tabacum*). Os agonistas e antagonistas colinérgicos têm como ação principal estimulação ou bloqueio das células efetoras (pós-ganglionares) do SNA parassimpático, respectivamente. Assim, drogas que produzem respostas semelhantes àquelas obtidas após estimulação do SNA parassimpático são denominadas colinérgicas, colinomiméticas ou parassimpatomiméticas. Neste grupo também estão incluídos a Ach e vários ésteres da colina intimamente relacionados, os quais são agonistas muscarínicos e/ou nicotínicos.

Dentre as substâncias colinomiméticas, encontram-se também os agentes de ação indireta ou agentes anticolinesterásicos, que mimetizam as ações da Ach pela inibição da enzima colinesterase, responsável pela degradação da Ach.

Por outro lado, há, também, drogas antagonistas ou bloqueadores de receptores colinérgicos muscarínicos, denominados anticolinérgicas ou parassimpatolíticos, ou ainda, mais especificamente, antimuscarínicos.

DROGAS COLINÉRGICAS DE AÇÃO DIRETA

As drogas colinérgicas mimetizam os efeitos da estimulação dos neurônios colinérgicos, atuando diretamente em receptores da Ach, por isto são denominadas de drogas colinérgicas de ação direta.

Classificação

As drogas colinérgicas de ação direta podem ser classificadas, segundo sua estrutura química em dois grupos: (a) alcaloides naturais e análogos sintéticos e (b) ésteres da colina.

Alcaloides naturais e análogos sintéticos

As estruturas químicas são apresentadas no Quadro 6.1.

Muscarina. É um alcaloide de amônio quaternário presente no cogumelo *Amanita muscaria* e espécies relacionadas. Foi o agente utilizado para caracterizar o receptor muscarínico. Sendo um composto de amônio

quaternário, apresenta absorção mais limitada.

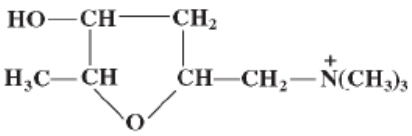
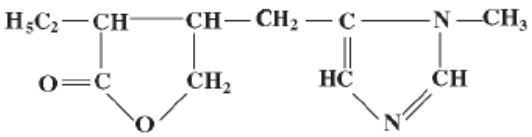
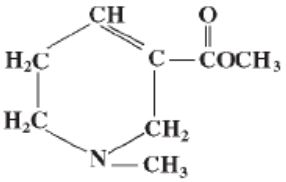
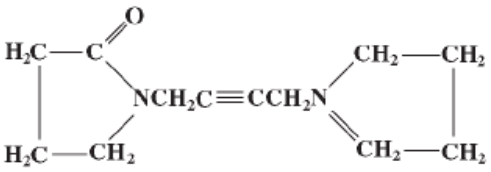
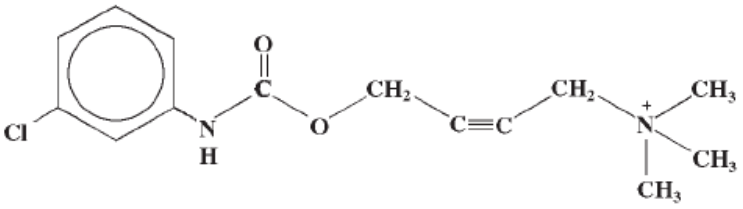
Pilocarpina. É um alcaloide encontrado nas folhas de arbustos do gênero *Pilocarpus*, característico da América do Sul (*P. microphyllus*, *P. jaborandi*, *P. pennatifolius*). Este alcaloide é uma amina terciária.

Arecolina. É o alcaloide obtido das nozes de betel, *Areca catechu*. É uma amina terciária.

Oxotremorina. É uma substância sintética utilizada como instrumento em pesquisa, para o estudo da ativação de receptores muscarínicos.

McN-A-343 ou 4-(m-clorofenilcarbamoiloxi)-2-butiniltrimetil-amonio cloridrato. É substância sintética com ação em receptores muscarínicos do subtipo M_1.

QUADRO 6.1 Estruturas químicas de alcaloides colinomiméticos naturais e análogos sintéticos.

Muscarina	
Pilocarpina	
Arecolina	
Oxotremorina	
McN-A-343	

Ésteres da colina

As estruturas químicas desses compostos são apresentadas no Quadro 6.2.

Acetilcolina. É o neurotransmissor endógeno das sinapses e junções neuroefetoras dos sistemas nervosos central e periférico. Não tem aplicação terapêutica devido à sua ação difusa e rápida hidrólise pela acetilcolinesterase (AchE) e butirilcolinesterase. Por estas razões, utilizam-se derivados sintéticos com ação mais seletiva e efeitos mais prolongados. A sua estrutura é um composto de amônio quaternário, cuja ação no sistema nervoso central (SNC) é limitada.

Metacolina. Também é denominada acetil-β-metilcolina. A ação da metacolina é mais prolongada porque ela é hidrolisada pela AchE em uma taxa mais lenta do que a Ach e é totalmente resistente à hidrólise pela colinesterase inespecífica ou butirilcolinesterase.

Carbacol. Também denominado carbamilcolina, pois sua estrutura é um éster carbamílico da colina. É resistente à hidrólise pelas enzimas AChE e colinesterase inespecífica.

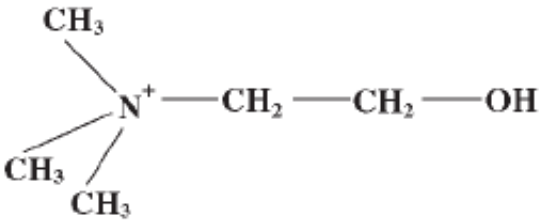
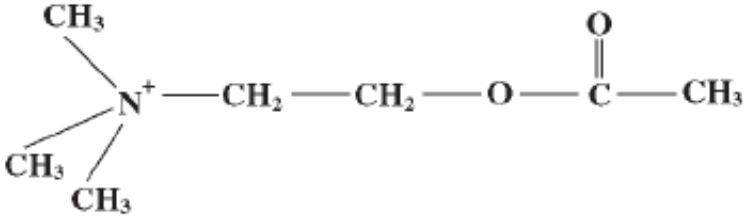
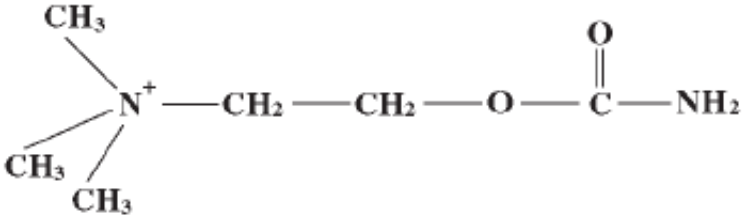
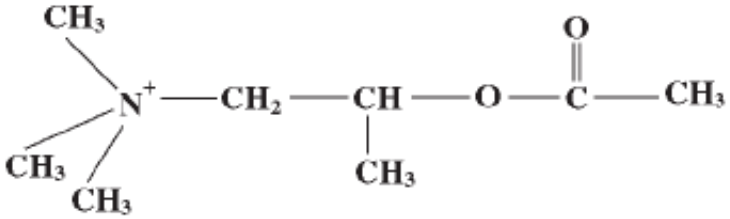
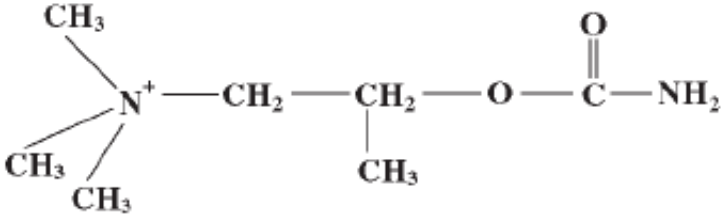
Betanecol. Tanto o carbacol quanto o betanecol são ésteres carbamílicos não substituídos; são totalmente resistentes à hidrólise pela AchE ou butirilcolinesterase. Assim, suas meias-vidas são mais longas e podem ser distribuídos para áreas ou estruturas com pouca circulação sanguínea.

Mecanismo de ação das drogas colinérgicas

O mecanismo de ação dessas drogas depende do tipo e da localização dos receptores colinérgicos muscarínicos. Tais receptores são encontrados principalmente nas células efetoras autônomas inervadas pelos neurônios parassimpáticos pós-ganglionares, também estão presentes no cérebro, nos gânglios e em algumas células, como dos vasos sanguíneos. Esses receptores pertencem à família de receptores acoplados a proteínas G. Técnicas de biologia molecular já demonstraram a existência de 5 genes diferentes que codificam 5 subtipos de receptores, todos dispostos na forma de 7 alças que cruzam a membrana da célula, sendo todos acoplados à proteína G. Os subtipos de receptores são designados como:

- **M_1**: também conhecido como “neural” dada sua extensa distribuição no SNC no córtex e hipocampo. É também encontrado nos gânglios autonômicos, por esta razão, alguns autores o denominam receptor “ganglionar”. Também está localizado em células parietais gástricas
- **M_2**: é designado “cardíaco”, presente em átrios, tecido de condução, músculo liso, no SNC; na próstata está envolvido na contração. Está localizado tanto na pós-sinapse de células musculares quanto na pré-sinapse de neurônios, nos quais regula a resposta colinérgica por reduzir a liberação de acetilcolina na fenda sináptica. Na localização pós-juncional, pode reduzir a habilidade de agonistas beta-adrenérgicos (endógenos ou drogas) em diminuir o tônus das células musculares
- **M_3**: ou “glandular”, parece estar presente em glândulas exócrinas, músculo liso e endotélio vascular, e provavelmente esteja envolvido na constrição traqueal em equinos
- **M_4**: foi descrito no pulmão e no SNC (corpo estriado, córtex e hipocampo), olhos, pulmão e coração. É um receptor pré-sináptico e que faz autoinibição da liberação de acetilcolina em terminações nervosas
- **M_5**: encontrado no SNC (substância negra e área tegmental ventral) e regula a liberação de dopamina na via mesolímbica.

QUADRO 6.2 Estruturas químicas da colina, da acetilcolina e dos ésteres da colina.

Colina	
Acetilcolina	
Carbacol	
Metacolina	
Betanecol	

Os receptores M_1 e M_3 estão associados à proteína $G_{q/11}$, que, por sua vez, ativa a fosfolipase C, responsável pela formação do segundo mensageiro, trifosfato de inositol (IP_3). Os receptores M_2 e M_4 apresentam 2 vias efetoras diferentes: a primeira pela inibição da adenilciclase (via proteína $G_{i/o}$), resultando em diminuição da síntese de 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), e a segunda através da proteína G, regulando a abertura de canais de potássio.

Com relação às ações dos ésteres da colina e dos alcaloides colinomiméticos nos receptores muscarínicos, sabe-se que não existe seletividade desses compostos para os subtipos de receptores muscarínicos. Todavia, esta seletividade é encontrada em alguns antagonistas muscarínicos como a pirenzepina (M_1) e a metoctramina (M_2 e M_4). A seguir são apresentados os colinérgicos de ação direta e seus principais mecanismos de ação.

Muscarina. Foi o agente utilizado para inicialmente caracterizar o receptor muscarínico.

Pilocarpina. Esta droga apresenta tanto ações muscarínicas quanto nicotínicas, entretanto, atua predominantemente em receptores muscarínicos. Os efeitos da pilocarpina sobre glândulas são particularmente pronunciados, induzindo aumento da secreção de saliva e sudorese, além de aumento da secreção brônquica. Este composto apresenta efeitos discretos sobre o coração e o sistema gastrintestinal (SGI). Todavia, produz

contração intensa do músculo liso da íris, e por essa razão é amplamente empregado no tratamento do glaucoma.

Arecolina. Atua tanto em receptores muscarínicos como em nicotínicos.

Oxotremorina. É uma droga sintética, utilizada como instrumento em pesquisa para o estudo da ativação de receptores muscarínicos do subtipo M_1.

McN-A-343. Substância sintética com ação em receptores muscarínicos M_1.

Carbacol. Atua tanto em receptores muscarínicos quanto em nicotínicos, principalmente nos gânglios autonômicos. Contrações uterinas mediadas pelo carbacol em útero foram experimentalmente demonstradas em camundongos como sendo dependentes de receptores M_3. A ativação isolada de receptores M_2 não causou contrações uterinas, mas sua ativação aumentou a contração mediada por M_3.

Metacolina. Apresenta ação nicotínica discreta e atua preferencialmente em receptores muscarínicos.

Betanecol. Atua predominantemente em receptores muscarínicos, com alguma seletividade no SGI e na motilidade vesical.

Efeitos farmacológicos

Os efeitos dos agonistas colinérgicos muscarínicos equivalem aos efeitos dos impulsos nervosos parassimpáticos pós-ganglionares, diferindo muito mais na potência do que na seletividade entre os diferentes subtipos de receptores muscarínicos. De modo geral, tanto os alcaloides naturais ou sintéticos como os ésteres da colina apresentam ações farmacológicas bastante similares.

Músculo liso. Promovem aumento da musculatura lisa e relaxamento de esfíncteres de todo organismo animal. Assim, observa-se no sistema gastrintestinal aumento do tônus e da motilidade; há também contração da vesícula biliar. O uso de altas doses provoca espasmo pronunciado e tenesmo. Observa-se ainda aumento da atividade secretora do SGI. O aumento da motilidade pode ser acompanhado de náuseas, eructações, vômitos, cólicas intestinais e defecação. No sistema urinário observa-se contração da bexiga e ureteres. Os ésteres da colina aumentam a peristalse uretral, contraem o músculo detrusor da bexiga, aumentam a pressão miccional voluntária máxima e reduzem a capacidade vesical. Além disso, o trígono e o esfíncter externo são relaxados. Na musculatura brônquica observam-se broncoconstrição e aumento da secreção das glândulas traqueobrônquicas. A pilocarpina, quando aplicada topicamente no olho, causa constrição pupilar, espasmo da acomodação e elevação transitória da pressão intraocular, seguida de uma redução mais persistente. A miose dura de poucas horas até 24 h, porém o efeito sobre a acomodação visual desaparece em cerca de 2 h.

Glândulas. Esses compostos produzem estímulo da secreção de glândulas sudoríparas, lacrimais, brônquicas, salivares e de todo sistema digestório. A muscarina, a pilocarpina e a arecolina são diaforéticos (sudoríficos) potentes.

Sistema cardiovascular. A Ach produz quatro efeitos principais no sistema cardiovascular: vasodilatação, redução da frequência cardíaca (efeito cronotrópico negativo), diminuição da taxa de condução nos tecidos especializados dos nodos sinoatrial (SA) e atrioventricular (AV) (efeito dromotrópico negativo) e redução da força de contração cardíaca (efeito inotrópico negativo). Considerando, em particular, a atuação no SNA parassimpático, os efeitos cardiovasculares mais proeminentes que ocorrem após administração intravenosa de Ach consistem em queda pronunciada e fugaz (pois é rapidamente hidrolisada pelas colinesterases plasmáticas) da pressão arterial e bradicardia, mesmo em doses extremamente pequenas (0,01 a 0,03 μg/kg). Os ésteres da Ach produzem dilatação em quase todos os leitos vasculares, incluindo o pulmonar e o coronariano, devido a suas ações em receptores muscarínicos, principalmente do subtipo M_3, que quando estimulados induzem à liberação de óxido nítrico. Estes efeitos típicos das drogas colinérgicas de ação direta podem, em parte, ser mascarados pelos mecanismos compensatórios, conduzindo, por exemplo, à taquicardia compensatória.

SNC. A Ach é uma amina terciária, que possui um átomo de nitrogênio carregado positivamente e, deste modo, praticamente não atravessa a barreira hematencefálica. Entretanto, a administração intracerebroventricular de Ach produz aumento da excitabilidade e podem ocorrer convulsões. A injeção intravenosa de pilocarpina, muscarina e arecolina produz ativação cortical em gatos, semelhante àquela observada após injeção de Ach ou estimulação da formação reticular do tronco cerebral.

Usos terapêuticos

O uso das drogas colinérgicas de ação direta visando a efeitos terapêuticos (como medicamento) é relativamente limitado em Medicina Veterinária. A seguir, são apresentados alguns usos terapêuticos, principalmente advindos do emprego na espécie humana.

Pilocarpina. Medicamento padrão no tratamento do glaucoma, usa-se solução aquosa 0,5 a 4,0%, no tratamento do glaucoma de ângulo aberto. A redução da pressão intraocular ocorre dentro de poucos minutos e persiste por 4 a 8 h. Deve-se ter cautela quando houver risco de descolamento da retina. A pilocarpina atua no músculo liso do olho, contraindo a pupila (miose), aumentando a drenagem do humor aquoso e reduzindo a pressão intraocular. Algumas formas desta doença podem ser aliviadas pela administração de pilocarpina e anticolinesterásicos, embora a associação da pilocarpina com timolol, um bloqueador adrenérgico (ver *Capítulo 7*), seja também utilizada, havendo, inclusive, formulações comerciais com as duas drogas combinadas.

Carbacol. Tem sido empregado a 0,01% para produzir miose durante cirurgia ocular. Para a terapia prolongada do glaucoma de ângulo aberto não congestivo, utiliza-se o carbacol a 0,75 a 3%. O carbacol reduz a pressão intraocular em pacientes que se tornaram resistentes aos efeitos da pilocarpina ou do anticolinesterásico fisostigmina. O carbacol, no epitélio ciliar bovino, provoca inibição da enzima Na^+,K^+-ATPase pela ativação de receptores muscarínicos (provavelmente M_1), mas sugere-se que também o óxido nítrico (NO) tenha participação neste mecanismo regulatório. A presença de óxido nítrico sintase (NOS) e Na^+,K^+-ATPase no epitélio e os efeitos conhecidos do 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) na modulação do transporte de íons transepitelial sugerem que a ativação da NOS, com subsequente síntese de cGMP, pode regular a ação do carbacol sobre a Na^+,K^+-ATPase no epitélio ocular.

Betanecol. É utilizado por via oral, para estimular a contração da bexiga e do sistema geniturinário (SG). Assim, é indicado no tratamento da retenção urinária e esvaziamento incompleto da bexiga, quando não houver obstrução mecânica, como ocorre nas retenções urinárias pós-operatória e pós-parto e em alguns casos crônicos de bexiga hipotônica, miogênica ou neurogênica. Após administração do betanecol, cuja posologia está indicada no Quadro 6.6, esses efeitos duram em média 1 h. Sugere-se que receptores M_2 podem se opor ao relaxamento da bexiga mediado pelo simpático, e que, adicionalmente, em bexiga de animais são estes os receptores responsáveis pela inibição muscarínica pré-juncional, enquanto em seres humanos a inibição é de responsabilidade dos receptores M_4. A contração intestinal do betanecol é predominantemente mediada por receptor M_3, mas M_2 também exerce papel neste processo em equinos. Sugere-se que haja regulação cruzada (*cross-talk*) entre estes dois receptores muscarínicos.

Metacolina. Tem sido empregada no diagnóstico da hiper-reatividade brônquica e como modelo de estudos de asma. Também é utilizada para aumentar a motilidade gastrintestinal e atenuar a retenção urinária após anestesia ou vagotomia.

Arecolina. Foi utilizada como anti-helmíntico em cães e gatos, sendo substituída por outros agentes mais eficientes (ver *Capítulo 44*).

Outras drogas. A cevimelina, agonista de receptores M_3 localizados em glândulas salivares e lacrimais, também é um composto de amônio capaz de aumentar secreções em xerostomia e pacientes com síndrome de Sjögren, uma condição que afeta o sistema imune e causa secura de olhos e boca.

Efeitos colaterais e contraindicações

Os efeitos colaterais das drogas colinérgicas de ação direta são essencialmente caracterizados pela exacerbação do SNA parassimpático. Assim, observam-se mais frequentemente sudorese, cólicas abdominais, eructações, dificuldade de acomodação visual, aumento da secreção salivar e lacrimal.

São contraindicadas em pacientes com obstrução intestinal ou urinária. Os portadores de asma brônquica podem ter as crises precipitadas devido às ações broncoconstritoras. A hipotensão e a bradicardia induzidas por estas drogas podem reduzir o fluxo coronariano em pacientes com insuficiência coronariana, podendo levar o animal à morte. A secreção de ácido clorídrico produzido pelos colinomiméticos pode agravar os sintomas de úlcera péptica, sendo, portanto, contraindicados em pacientes com esta enfermidade. Estas drogas também são contraindicadas durante a gestação, pois podem aumentar a motilidade uterina.

Em caso de efeitos colaterais graves, deve-se administrar sulfato de atropina (0,5 a 1,0 mg/kg) por via subcutânea ou intravenosa. A epinefrina (0,3 a 1,0 mg/kg) por via subcutânea (SC) pode ser associada para controlar as alterações cardiovasculares e o broncospasmo.

DROGAS COLINÉRGICAS DE AÇÃO INDIRETA |AGENTES ANTICOLINESTERÁSICOS

Estas drogas não atuam em receptores colinérgicos, como as drogas de ação direta, mas inibem a enzima que degrada a Ach, permitindo que esse neurotransmissor permaneça ativo para atuar em receptores colinérgicos.

A Ach é hidrolisada por enzimas denominadas, genericamente, colinesterases, como descrito no *Capítulo 5*. Estas enzimas interrompem as ações da Ach nas junções das terminações colinérgicas com seus órgãos efetores ou sítios pós-sinápticos. As drogas que inibem as colinesterases são denominadas anticolinesterásicos e provocam acúmulo de Ach junto aos receptores colinérgicos e, deste modo, são potencialmente capazes de produzir efeitos equivalentes à estimulação excessiva destes receptores no SNC, SNA e na junção neuromuscular.

As colinesterases podem ser de dois tipos, de acordo com a especificidade para o substrato e distribuição nos diferentes órgãos. A colinesterase presente no SNC (medula espinal, principalmente nos gânglios da raiz dorsal), nas fibras pré-ganglionares do SNA simpático e parassimpático, nas fibras motoras somáticas que inervam glândulas sudoríparas e na membrana dos eritrócitos possui maior afinidade pela Ach do que pelos outros ésteres e alcaloides colinomiméticos; esta é denominada **acetilcolinesterase** (AChE), **colinesterase verdadeira** ou **eritrocitária**. A acetilcolinesterase pode ser encontrada nas formas monoméricas, diméricas ou tetraméricas. É sintetizada no corpo celular dos neurônios e transportada pelo axônio até a terminação nervosa.

A colinesterase encontrada no plasma, chamada de **pseudocolinesterase**, **falsa colinesterase**, **colinesterase plasmática** ou ainda de **butirilcolinesterase** (BChE), por apresentar maior afinidade pela hidrólise dos análogos da colina, é sintetizada principalmente no fígado. O papel fisiológico desta enzima ainda não é totalmente conhecido, embora já se saiba que exerce função no metabolismo de drogas ésteres, bem como tem sido associada a alguns fatores de risco para doenças cardiovasculares, tais como obesidade, metabolismo de lipídios e pressão sanguínea. A atividade elevada de BChE tem sido correlacionada com obesidade.

A acetilcolinesterase é uma das enzimas mais eficientes que se conhece, pois tem a capacidade de hidrolisar 6×10^5 moléculas de Ach por molécula de enzima, por minuto, o que indica tempo de renovação de 150 μs.

Classificação

Todos os agentes anticolinesterásicos inibem tanto a acetilcolinesterase como a pseudocolinesterase, embora nem sempre na mesma extensão. Os efeitos farmacológicos característicos destas drogas são devidos à inibição da acetilcolinesterase.

Os anticolinesterásicos podem ser divididos em 2 grupos: inibidores reversíveis das colinesterases (agentes de curta duração) e inibidores irreversíveis das colinesterases, os quais formam complexos estáveis com a enzima (agentes de longa duração).

Inibidores reversíveis das colinesterases

Estes agentes são antagonistas competitivos das colinesterases. Apresentam uma ligação carbamil-éster que é lentamente hidrolisada pela enzima, promovendo a carbamilação da colinesterase e formando ácido carbâmico. O Quadro 6.3 mostra a estrutura química de inibidores reversíveis das colinesterases usados na clínica médica. Os inibidores reversíveis das colinesterases são descritos a seguir.

Fisostigmina ou eserina. É um alcaloide extraído da fava do calabar, *Physostigma venenosum*. É uma droga lipofílica que pode atravessar a barreira hematencefálica e produzir efeitos no SNC; é uma amina terciária rapidamente absorvida pelo SGI, tecido subcutâneo e mucosas. A fisostigmina é principalmente hidrolisada pelas esterases plasmáticas.

Neostigmina, piridostigmina e ambenônio. São anticolinesterásicos que possuem amônio quaternário e, portanto, têm dificuldade em atravessar a barreira hematencefálica. Apresentam algumas ações nicotínicas nos músculos esqueléticos, daí advém seu uso como medicamentos no tratamento da miastenia *gravis* (doença autoimune, na qual são produzidos anticorpos antirreceptores nicotínicos). O ambenônio é um agente de ação mais prolongada, enquanto a neostigmina tem ação mais curta. Estas drogas de amônio quaternário não são bem absorvidas por via oral, são destruídas pelas esterases plasmáticas e os metabólitos são eliminado pelos rins.

Edrofônio. É um inibidor reversível da colinesterase de curta duração (3 a 4 min). É usado na espécie humana por via intravenosa (IV), para diferenciar os sintomas de uma crise colinérgica dos sintomas da miastenia *gravis*; em pacientes miastênicos, produz uma transiente melhora, enquanto em pacientes em crise colinérgica leva a uma transiente piora. Foi também descrito seu uso em ovelhas (0,5 mg/kg) para antagonizar os efeitos dos bloqueadores neuromusculares atracúrio ou mivacúrio.

Rivastigmina. Um carbamato que é classificado como agente anticolinesterásico de segunda geração. É utilizado para o tratamento de pacientes com demência leve, moderada e grave, em particular na doença de Alzheimer. Inibe preferencialmente a colinesterase presente no SNC com duração intermediária (10 h).

Tacrina. É uma aminoacridina com ação anticolinesterásica; tem duração de efeito que varia de 4 a 6 h. É metabolizada pelo fígado, podendo causar elevação de transaminases (hepatotoxicidade), o que exige monitoramento laboratorial frequente.

Donepezila. É um inibidor da colinesterase de ação prolongada, tipo piperidina. Atua preferencialmente na inibição da acetilcolinesterase e secundariamente sobre a pseudocolinesterase.

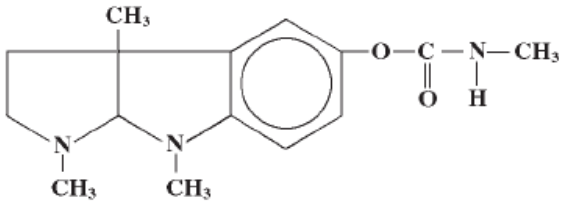
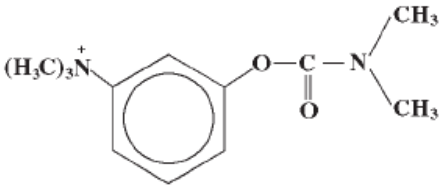
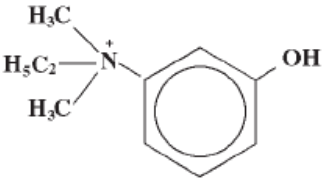
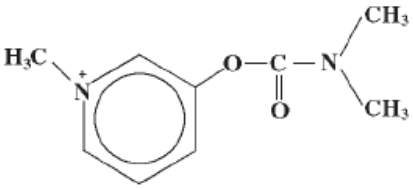
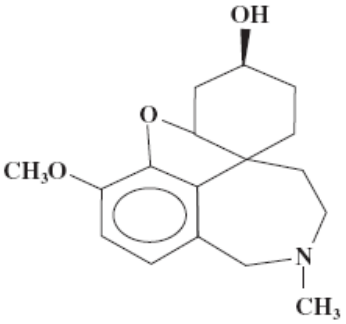
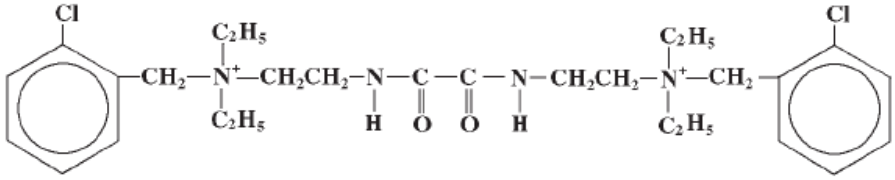
Galantamina. É um alcaloide extraído de *Galanthus nivalis* que atua como anticolinesterásico e também como agonista nicotínico. No tratamento da doença de Alzheimer este medicamento produz ligeira melhora cognitiva.

Outros. O inseticida carbarila, que é extensamente utilizado em produtos de jardinagem, inibe a colinesterase de forma idêntica à de outros inibidores carbamilantes; apresenta toxicidade baixa em relação à absorção dérmica. O demecário é outro composto utilizado como agente miótico e, sua estrutura consiste em duas moléculas de neostigmina conectadas por uma série de dez grupamentos metileno.

Inibidores irreversíveis das colinesterases

Esta classe é formada por inúmeros agentes denominados genericamente de organofosforados. Inclui desde agentes denominados “gás dos nervos” (tabum, sarim e somam), empregados como arma química, até praguicidas usados na agropecuária, produtos domissanitários e medicamentos anti-helmínticos. Produzem fosforilação do sítio esterásico da acetilcolinesterase, formando uma ligação covalente e bastante estável, sendo por isto considerados inibidores não reversíveis das colinesterases. O Quadro 6.4 mostra a estrutura química de alguns organofosforados. Os “gases dos nervos” estão entre os agentes sintéticos mais conhecidos que existem e são letais para animais de laboratório em baixas doses. A parationa apresenta baixa volatilidade e instabilidade em solução aquosa, disto decorre sua utilização como inseticida. Todavia, é responsável por mais casos de intoxicação acidental e óbito do que qualquer outro composto organofosforado. A malationa é outro inseticida que tem sido empregado na borrifação aérea contra moscas-das-frutas e mosquitos; pode ainda ser encontrado em diversos preparados dermatológicos utilizados para o tratamento da pediculose. A dose letal para mamíferos é de cerca de 1 g/kg. Entre os compostos de amônio quaternário, apenas o ecotiofato tem utilidade clínica, para o tratamento de glaucoma; por apresentar uma carga positiva, este composto não é volátil e não penetra a pele com facilidade.

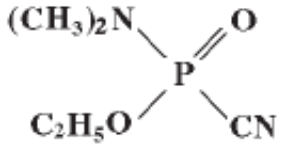
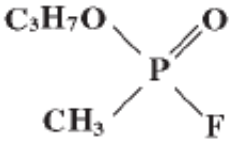
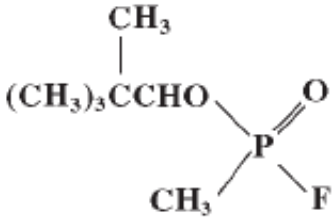
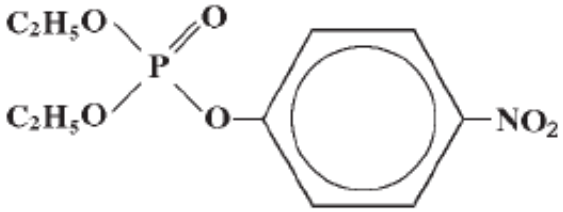
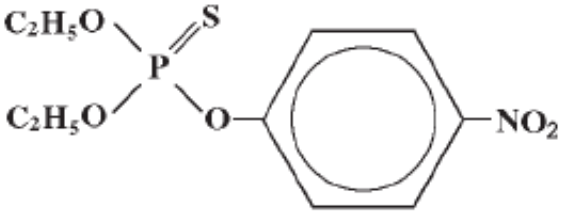
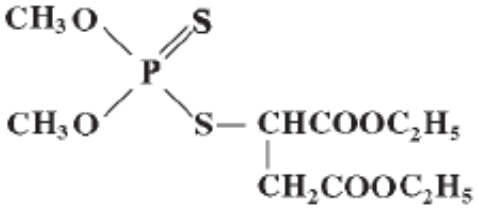
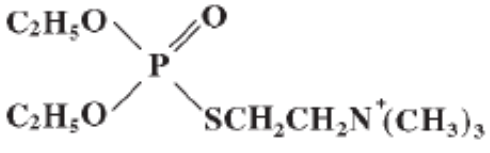
QUADRO 6.3 Estruturas químicas de alguns agentes anticolinesterásicos reversíveis.

Fisostigmina	
Neostigmina	
Edrofônio	
Piridostigmina	
Galantamina	
Ambenônio	

Na maioria, os anticolinesterásicos irreversíveis são líquidos altamente lipossolúveis, que podem ser voláteis; são rapidamente absorvidos por diferentes vias: pele, mucosas dos sistemas digestório e respiratório. Após absorção a maioria dos organofosforados sofre a ação de enzimas fosforilfosfatases presentes em vários tecidos e são excretados quase totalmente como produtos de hidrólise na urina.

Como estes agentes são altamente lipossolúveis, podem se depositar no tecido adiposo e retornar à circulação posteriormente.

QUADRO 6.4 Estruturas químicas de alguns compostos organofosforados.

Tabum	
Sarim	
Somam	
Paraoxona	
Parationa	
Malationa	
Ecotiofato	

Mecanismo de ação dos anticolinesterásicos

Carbamatos

Os carbamatos se ligam tanto no local aniônico como esterásico da acetilcolinesterase. O edrôfonio produz a mais potente inibição transitória da enzima.

Uma inibição prolongada da enzima é obtida com a fisostigmina e a piridostigmina, as quais se comportam

como substrato, promovendo a carbamilação da serina-OH do local esterásico, de modo análogo ao descrito para a acetilação. A descarbamilação ocorre muito mais lentamente que a deacetilação. Estima-se que a meia-vida da Ach por hidrólise (por deacetilação) seja aproximadamente 150 μs, enquanto a meia-vida para a descarbamilação seja por volta de 30 min ou mais. Além disto, na presença de agentes carbamilantes, a Ach se acumula, produzindo efeitos mais prolongados.

Os carbamatos têm também propriedade agonista, produzem dessensibilização e bloqueio do canal do receptor nicotínico. Assim, os carbamatos que contêm aminas quaternárias têm atividade anticolinesterásica e bloqueadora de receptores nicotínicos.

Organofosforados

Estes agentes inibem a colinesterase através da ligação covalente (fosforilação) com o grupo hidroxila da serina presente no local esterásico da enzima; alguns organofosforados ligam-se em ambos os sítios ativos desta enzima. Certos agentes tornam-se ativos somente após biotransformação, como, por exemplo, a parationa, que é convertida a paraoxona por enzimas do citocromo P-450 (CYP3A4 e CYP2C8), sendo esta mais tóxica. Por outro lado, a malationa é um praguicida largamente utilizado e, após a biotransformação, resulta em produtos que são rapidamente metabolizados pelas esterases plasmáticas. Foi demonstrado que a parationa e a diazinona também reduzem a função de receptores M_2 em concentrações que não inibem a acetilcolinesterase. Isto sugere que alguns organofosforados causam hiper-reatividade de vias respiratórias através de mecanismos dependentes de receptores muscarínicos, sem que a inibição da enzima seja necessária para a ocorrência de efeitos adversos.

Efeitos farmacológicos

Os efeitos farmacológicos dos anticolinesterásicos são consequência do acúmulo de Ach em todos os locais em que este neurotransmissor é liberado. Portanto, os efeitos são consequência da estimulação de receptores colinérgicos tanto muscarínicos como nicotínicos. Assim, têm-se os efeitos nas regiões a seguir.

Junção neuromuscular (JNM). Os anticolinesterásicos produzem aumento da contração da musculatura esquelética, dependente de receptores nicotínicos. Após inibição da acetilcolinesterase, o tempo de permanência da Ach na sinapse aumenta, permitindo a ligação do neurotransmissor aos múltiplos receptores colinérgicos nicotínicos. A estimulação excessiva resulta em prolongamento do decaimento do potencial de placa motora. Observa-se excitação assincrônica, bem como fibrilação das fibras musculares. Com inibição suficiente da acetilcolinesterase, a despolarização da placa motora predomina e ocorre bloqueio em virtude da despolarização excessiva. Os sinais clínicos são: fasciculação muscular e contração espasmódica. Os agentes anticolinesterásicos revertem o antagonismo causado pelos bloqueadores neuromusculares competitivos (ver *Capítulo 8*).

Sistema gastrintestinal. Os anticolinesterásicos promovem aumento das secreções do sistema gastrintestinal, contração da musculatura lisa e relaxamento dos esfíncteres. O efeito dos anticolinesterásicos sobre a motilidade intestinal representa uma combinação de ações sobre as células ganglionares do plexo de Auerbach e sobre as fibras musculares lisas, em consequência da preservação da Ach liberada pelas fibras colinérgicas pré- e pós-ganglionares, respectivamente.

Sistema respiratório. Observam-se broncoconstrição e aumento das secreções, conduzindo a dispneia e respiração ruidosa.

Sistema cardiovascular. Os efeitos cardiovasculares dos anticolinesterásicos são complexos, pois refletem tanto os efeitos ganglionares quanto os pós-ganglionares do acúmulo de Ach sobre o coração e vasos sanguíneos. Há tendência de predomínio do tônus do SNA parassimpático, conduzindo a bradicardia e vasodilatação, porém em consequência de mecanismos compensatórios podem ocorrer episódios de taquicardia e vasoconstrição. Aliado a isto, a Ach liberada na adrenal promove a liberação de norepinefrina/epinefrina, responsáveis pelo predomínio do tônus do SNA simpático.

Sistema nervoso central. Os compostos terciários como fisostigmina e organofosforados apolares atravessam a barreira hematencefálica e produzem excitação, que pode resultar em convulsões, seguidas de depressão intensa com perda de consciência e insuficiência respiratória.

Neurônios periféricos. Alguns organofosforados podem produzir desmielinização com fraqueza muscular e perda sensorial. Esse efeito não ocorre com os anticolinesterásicos usados clinicamente.

Olhos. Quando aplicados diretamente no saco conjuntival, os anticolinesterásicos causam hiperemia da conjuntiva e contração do músculo esfíncter pupilar, causando miose, e do músculo ciliar, promovendo bloqueio do reflexo de acomodação, com consequente focalização para visão próxima. A pressão intraocular, quando elevada, costuma cair em decorrência da facilitação da drenagem do humor aquoso.

Glândulas exócrinas. Os anticolinesterásicos produzem aumento nas respostas secretoras das glândulas brônquicas, lacrimais, sudoríparas, salivares, gástricas, intestinais e pancreáticas acinares.

Usos terapêuticos

Os anticolinesterásicos que são rotineiramente utilizados em Medicina Veterinária são os organofosforados, enquanto os carbamatos têm emprego maior na espécie humana.A seguir são descritas algumas das principais indicações terapêuticas e os compostos mais empregados clinicamente.

Antiparasitários. Em Medicina Veterinária, os organofosforados são empregados como anti-helmínticos e como ectoparasiticidas, em particular o triclorfom, indicado em ovinos, caprinos, equinos, suínos, aves, coelhos, cães e peixes (ver *Capítulos 43, 45* e *46*)

Glaucoma. A fisostigmina e o ecotiopato (longa duração) podem ser empregados como colírios para provocar constrição da pupila e contração do músculo ciliar, resultando na drenagem do humor aquoso. Entretanto, podem aparecer efeitos colaterais sistêmicos de acordo com a dose utilizada. Estes agentes podem ser instilados no saco conjuntival em intervalos que podem variar de 12 a 48 h. Ambos reduzem a pressão intraocular no máximo por um dia, mas tendem a predispor ao aparecimento de catarata com o uso prolongado.

Miastenia *gravis*. Doença que se caracteriza por fraqueza progressiva da musculatura esquelética, resultando na paralisia neuromuscular. Sua etiologia resulta da resposta autoimune contra o receptor nicotínico da junção neuromuscular. Neste caso, os agentes de curta duração, neostigmina e piridostigmina, são usados para diminuir a degradação da Ach, que pode então atuar nos receptores nicotínicos remanescentes e, consequentemente, aumentar a transmissão muscular interrompida.

Reversão do bloqueio neuromuscular. Os anticolinesterásicos de curta duração como edrofônio, neostigmina e piridostigmina podem ser usados para reverter o bloqueio neuromuscular induzido por agentes bloqueadores competitivos da junção neuromuscular, devido ao antagonismo competitivo que se estabelece entre a Ach e o agente bloqueador neuromuscular atuando em receptores nicotínicos da junção neuromuscular (ver no *Capítulo 8*).

Íleo paralítico e atonia de bexiga. Em ambas as condições, a neostigmina é o agente mais satisfatório. A neostigmina é usada para aliviar a distensão abdominal causada por diversas situações médicas e cirúrgicas.

Doença de Alzheimer. Esta doença é caracterizada por deficiência funcional de neurônios colinérgicos no SNC (levando à perda de memória), concomitante à deposição de proteína beta amiloide e acúmulo da proteína tau. Verificou-se que a fisostigmina e a tacrina (anticolinesterásico de ação prolongada) podem ser usadas nos estágios iniciais da doença para melhora da memória. A tacrina deve ser administrada 4 vezes/dia e produz efeitos colaterais intensos, como náuseas, espasmos abdominais e hepatotoxicidade em alguns pacientes. Outro anticolinesterásico, a donepezila, também comercializado no Brasil, parece induzir menos efeitos adversos em pacientes com demência, mas arritmias foram relatadas em alguns estudos.

O Quadro 6.6 mostra a posologia indicada para alguns anticolinesterásicos empregados terapeuticamente.

Efeitos colaterais e/ou tóxicos

Estes efeitos são consequência do acúmulo de Ach em todas as terminações nervosas colinérgicas e, portanto, observam-se tanto efeitos característicos da excessiva estimulação de receptores muscarínicos como nicotínicos, os quais foram descritos aqui.

Tratamento da intoxicação

Os efeitos muscarínicos podem ser controlados com doses adequadas de agentes antimuscarínicos, como a

atropina.

Nas intoxicações por organofosforados podem ser utilizados também os reativadores das colinesterases: as oximas, sendo a pralidoxima (Figura 6.1) uma das mais utilizadas. As oximas são moléculas que possuem um nitrogênio quaternário (N^+) que se liga ao local aniônico das colinesterases. Assim, as oximas podem deslocar a ligação dos organofosforados junto ao local esterásico, estabelecendo-se uma ligação oxima-organofosforado, reativando a enzima. No entanto, a efetividade do tratamento depende do emprego precoce da oxima logo após a exposição ao organofosforado e do local esterásico da enzima (quanto mais estável, mais difícil torna-se a reativação enzimática). As oximas não são eficazes para antagonizar a intoxicação por inibidores carbamil éster (os carbamatos) que têm uma hidrólise mais rápida e, considerando que a própria pralidoxima possui atividade anticolinesterásica fraca, não são recomendados para o tratamento da superdosagem de neostigmina ou fisostigmina e são contraindicadas na intoxicação por carbarila.

DROGAS ANTAGONISTAS COLINÉRGICAS OU ANTIMUSCARÍNICAS

Nesta classe de medicamentos serão estudados os agentes antimuscarínicos ou parassimpatolíticos, que antagonizam competitivamente a Ach em seus receptores. O principal uso clínico é como relaxante da musculatura lisa dos brônquios, dos sistemas urinário e digestório, como midriáticos e como antídoto em altas doses de colinomiméticos ou na intoxicação por organofosforados.

Classificação

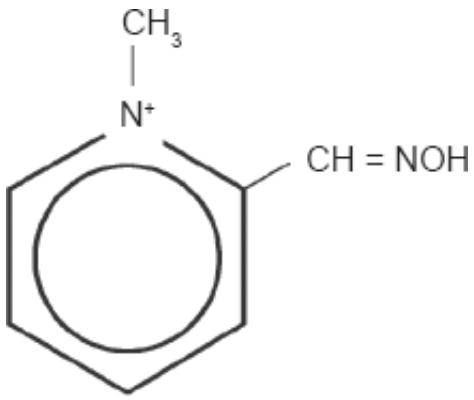
Antimuscarínicos de ocorrência natural

Os principais compostos que pertencem a esta classificação são a atropina e a escopolamina (Quadro 6.5).

A atropina e a escopolamina são ésteres orgânicos formados pela combinação de um ácido aromático (ácido trópico) e bases orgânicas complexas, a tropina (tropanol) ou a escopina.

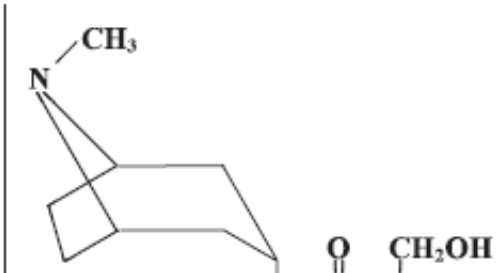
Atropina ou hiosciamina. É um alcaloide extraído das solanáceas, como a *Atropa belladona,* o *Hyoscyamus niger* e a *Datura stramonium*.

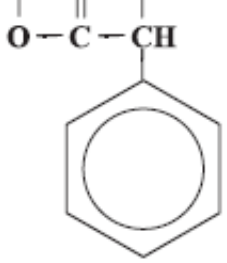
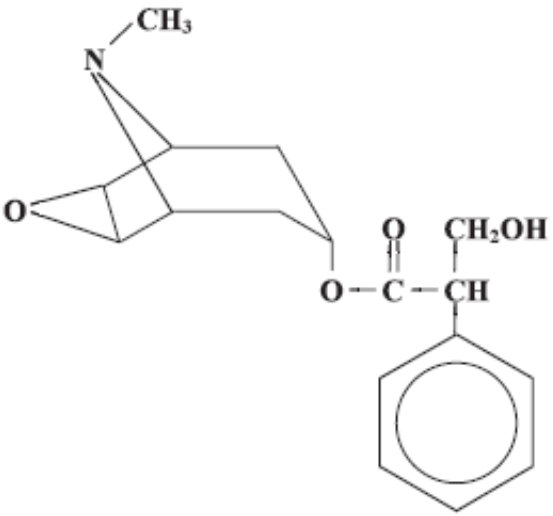
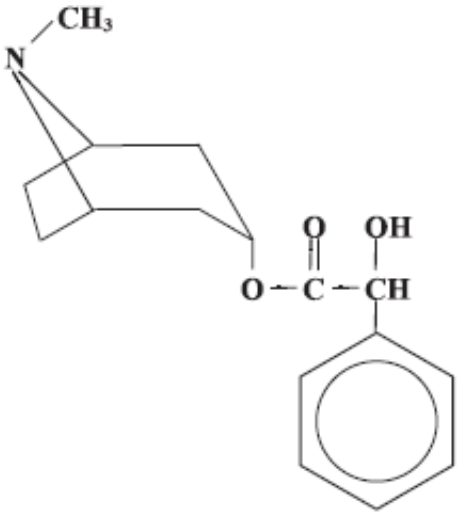
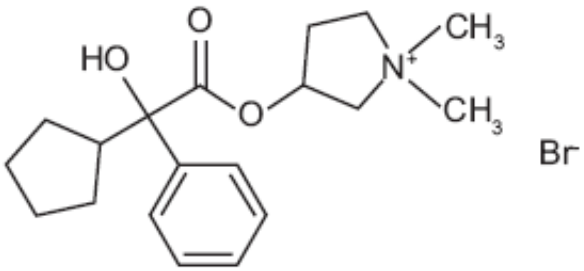
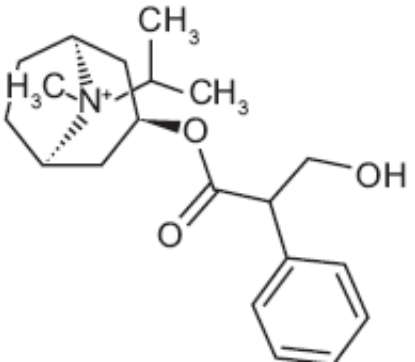
Escopolamina ou hioscina. É também um alcaloide encontrado nas mesmas plantas que a atropina, mas difere por apresentar um átomo de oxigênio a mais em sua molécula. Esses compostos são também denominados alcaloides da beladona.



■ **Figura 6.1** Estrutura química da pralidoxima.

QUADRO 6.5 Estruturas químicas de alguns anticolinérgicos.



Atropina	
Escopolamina	
Homatropina	
Glicopirrolato	
Ipratrópio	

Análogos sintéticos dos antimuscarínicos

Os agentes sintéticos incluem drogas estruturalmente relacionadas à atropina. Os principais compostos são descritos a seguir.

Homatropina. É um composto semissintético produzido pela combinação da base tropina com ácido mandélico. É menos potente que a atropina com relação à atividade antimuscarínica, mas é quatro vezes mais potente como agente bloqueador ganglionar. Os derivados do amônio quaternário, modificados pelo acréscimo de um grupamento metil, são nitrato de metilatropina, brometo de metescopolamina e metilbrometo de homatropina.

Metantelina. É um composto de amônio quaternário que difere da atropina por ter atividade bloqueadora ganglionar muito elevada em relação a sua ação antimuscarínica.

Propantelina. É quimicamente semelhante à metantelina, no entanto, é de duas a cinco vezes mais potente. É uma das drogas antimuscarínicas mais utilizadas. Em doses muito altas, ocorre bloqueio da junção neuromuscular esquelética.

Ipratrópio, tiotrópio, oxitrópio e aclidíneo. São compostos de amônio quaternário derivados da atropina. Produzem efeitos semelhantes aos da atropina quando ambos são administrados por via parenteral, mas na clínica são usados por via inalatória como broncodilatadores.

Ciclopentolato, tropicamida e hidrobrometo de atropina. São compostos antimuscarínicos de amina terciária. Esses medicamentos são preferíveis aos alcaloides da beladona, pois sua ação é mais curta.

Benzatropina e tri-hexafenidila. São aminas terciárias que podem atravessar a barreira hematencefálica.

Pirenzepina. É um antimuscarínico seletivo para receptores do tipo M_1. Apresenta estrutura tricíclica semelhante à do antidepressivo imipramina.

Telenzepina. É um análogo da pirenzepina que apresenta maior potência e seletividade para os receptores M_1.

Glicopirrolato. É um derivado quaternário que vem sendo empregado na pré-anestesia em Medicina Veterinária.

Galamina. É uma droga bloqueadora neuromuscular (ver *Capítulo 8*), portanto, que bloqueia receptores nicotínicos, além de atuar como antagonista muscarínico do subtipo M_2.

Himbacina. É um antagonista seletivo para o subtipo M_4 com efeitos predominantes no SNC. Assim, é utilizada para identificar receptores M_4 em estudos experimentais.

Tolterodina. É um antagonista de receptores muscarínicos, que foi especificamente desenvolvido para o tratamento de pacientes com bexiga hiperativa que apresentam frequência, urgência ou incontinência urinária. É um antagonista sem especificidade, que se liga aos subtipos de receptores muscarínicos com a mesma afinidade.

Outros. O AF-DX 116 ou otenzepado é um análogo da pirenzepina que apresenta grande afinidade por receptores M_2 cardíacos. A metoctramina é mais potente que o AF-DX 116 nos receptores M_2 e é altamente seletiva para os mesmos. O hexa-hidrosiladifenidol e 4-DAMP (4-difenilacetoxi-1,1-dimetilpiperidina) são os compostos que possuem maior seletividade para os receptores M_3.

Mecanismo de ação

Os alcaloides de ocorrência natural e seus análogos sintéticos são também denominados antimuscarínicos, ou agentes bloqueadores muscarínicos, porque atuam competitivamente, bloqueando as ações da Ach tanto em receptores muscarínicos centrais (quando atravessam a barreira hematencefálica) como em receptores muscarínicos periféricos.

Os anticolinérgicos, como a atropina e a escopolamina, competem com a Ach por todos os subtipos de receptores muscarínicos, de M_1 a M_4. Outras drogas podem discriminar os subtipos de receptores, como, por exemplo, pirenzepina e diciclomina, que apresentam alta seletividade para bloquear receptores do tipo M_1. Ainda, baixas doses de ipratrópio em cães inicialmente podem reduzir o diâmetro das vias respiratórias por bloqueio neuronal de receptores M_2, enquanto doses altas bloqueiam receptores M_3 em músculos lisos de vias respiratórias, resultando em broncodilatação.

Outras drogas que bloqueiam receptores muscarínicos incluem os antidepressivos, neurolépticos e anti-histamínicos. Em doses terapêuticas, estes agentes produzem efeitos semelhantes à atropina.

Farmacocinética

Os alcaloides da beladona são absorvidos rapidamente pelo sistema gastrintestinal, mas também alcançam a circulação quando aplicados topicamente nas mucosas. Os derivados de amônio quaternário dos alcaloides da beladona são pouco absorvidos após a administração oral; no entanto, alguns compostos aplicados topicamente nos olhos podem causar cicloplegia e midríase, característica que permite seu uso em exames e tratamentos de algumas enfermidades oftálmicas. A meia-vida ($t_{1/2}$) da atropina é de aproximadamente 4 h. A biotransformação hepática é responsável pela eliminação de cerca de 50% da dose, enquanto o restante é excretado inalterado na urina. Traços de atropina podem ser encontrados em várias secreções, inclusive no leite humano.

Os compostos com estrutura de amônio quaternário, como o ipratrópio ou a metescopolamina, têm absorção reduzida, entre 10 e 25%, e imprevisível após a administração oral. Esses compostos praticamente não atravessam a barreira hematencefálica. Entretanto, suas ações são um pouco mais prolongadas do que os alcaloides da beladona. Tanto o ipratrópio como o tiotrópio têm alto *clearance* em cães e ratos, cerca de 87 a 150 $m\ell/min \cdot kg^{-1}$, e são extensivamente distribuídos em vários tecidos, tendo volume de distribuição entre 3 e 15 ℓ/kg. A meia-vida de eliminação do tiotrópio ou ipratrópio em ratos, após uma dose intravenosa, é de 21 a 24 h, que é maior do que a meia-vida plasmática correspondente (6 a 8 h). A metescopolamina atua por 6 a 8 h. A duração das ações da metantelina e da propantelina são um pouco maiores do que a da atropina e os efeitos das doses terapêuticas persistem por 6 h. Pouco se sabe sobre o metabolismo e a excreção da maioria desses compostos.

A farmacocinética da tolterodina é similar em camundongos e cães, e correlacionada com a de humanos, porém a metabolização é diferente em ratos. Nessas três espécies animais, a concentração sérica máxima é obtida uma hora após a administração, e a bioviabilidade varia entre 2 e 20% em roedores e 58 a 63% em cães. Apresenta alto *clearance*, com valores em torno de 10 a 15 $\ell/kg \cdot h^{-1}$ em ratos e camundongos e 1,4 $\ell/kg \cdot h^{-1}$ em cães. A biotransformação da tolterodina produz dois principais metabólitos, 5-hidroximetil- e N-dealquil-tolterodina, que representam 83 a 99% do metabolismo. Entretanto, microssomos de ratos são capazes de formar um metabólito por hidroxilação no insubstituído anel benzênico da molécula de tolterodina.

Os medicamentos com estrutura de amina terciária, como a benzatropina ou a tri-hexafenidila, penetram facilmente no SNC e podem ser usados para o tratamento da doença de Parkinson em seres humanos ou para atenuar os efeitos extrapiramidais dos neurolépticos.

Efeitos farmacológicos

Todos os antagonistas muscarínicos produzem efeitos muito semelhantes, embora alguns agentes possam apresentar seletividade para determinados órgãos. Os principais efeitos sistêmicos desta classe são descritos a seguir.

SNC. A atropina em doses terapêuticas causa discreta excitação, devido à estimulação bulbar, do hipotálamo e do córtex cerebral. Tanto a frequência como a amplitude respiratória aumentam. A escopolamina em doses terapêuticas normalmente causa depressão, que se manifesta por sonolência, amnésia e fadiga. No passado, quando os efeitos depressores e amnésicos eram desejáveis, a escopolamina foi empregada como pré-anestésico. Nos pacientes com dor intensa, doses pequenas de escopolamina podem provocar excitação, agitação, alucinações e delírios.

Sistema cardiovascular. O principal efeito da atropina sobre o coração é a alteração da frequência cardíaca. Apesar de a resposta predominante ser taquicardia, a frequência cardíaca pode diminuir com doses intermediárias. Alguns autores sugerem que esse efeito possa estar associado ao bloqueio de receptores M_1 dos neurônios parassimpáticos pós-ganglionares, que atenua os efeitos inibitórios da Ach sináptica sobre a liberação do neurotransmissor. A atropina em doses altas causa taquicardia em função do bloqueio dos efeitos vagais sobre os receptores M_2 no marca-passo nodal sinoatrial. Com baixas doses de escopolamina, a bradicardia é maior do que aquela observada com atropina. Com doses normais, há taquicardia inicial, mas de curta duração. Doses adequadas de atropina podem suprimir muitos tipos de alentecimento ou assistolia

cardíaca vagal reflexa, como aquela causada pela inalação de vapores irritativos, ou a estimulação do seio carotídeo. Este anticolinérgico também evita ou suprime a bradicardia ou assistolia causada pelos ésteres da colina, anticolinesterásicos ou outros medicamentos parassimpatomiméticos, bem como a parada cardíaca por estimulação elétrica do vago. Na circulação, a atropina impede a vasodilatação e a acentuada queda na pressão arterial após administração de drogas colinérgicas. Por outro lado, quando administrada isoladamente, os efeitos sobre os vasos e a pressão arterial não são acentuados e nem constantes.

Sistema gastrintestinal. Os antagonistas de receptores muscarínicos são muito utilizados como agentes antiespasmódicos para os distúrbios gastrintestinais e tratamento da úlcera péptica. Os antimuscarínicos diminuem a atividade motora do estômago, duodeno, jejuno, íleo e cólon, caracterizada por redução no tônus, na amplitude e na frequência das contrações peristálticas. Além disto, a atropina bloqueia a atividade motora excessiva do sistema gastrintestinal induzida pelos medicamentos parassimpatomiméticos e agentes anticolinesterásicos. Esse anticolinérgico exerce ainda ação antiespasmódica discreta na vesícula e ductos biliares dos seres humanos. A secreção gástrica é reduzida por algumas drogas antimuscarínicas seletivas como a pirenzepina e a diciclomina, que bloqueiam receptores do tipo M_1. A pirenzepina tem sido usada no tratamento da úlcera péptica em humanos, devido sua ação seletiva em receptores M_1 e seus efeitos na cicatrização de úlceras devido à inibição da secreção ácida gástrica.

Secreções. Todos os antimuscarínicos clinicamente empregados produzem diminuição das secreções das glândulas salivares, sudoríparas, lacrimais e brônquicas. A secreção salivar é particularmente sensível à inibição pelos anticolinérgicos; a boca torna-se seca e tanto a fala quanto a deglutição podem ser dificultadas. Os antagonistas de receptores muscarínicos reduzem também a secreção gástrica.

Sistema respiratório. O sistema nervoso parassimpático desempenha uma função importante na regulação do tônus bronquiolar, contribuindo para a broncoconstrição, via receptores M_3 presentes na musculatura lisa das vias respiratórias. Além disto, as glândulas submucosas que são inervadas pelos neurônios pós-ganglionares parassimpáticos também possuem esses receptores. Assim, os antagonistas muscarínicos são particularmente eficazes contra o broncospasmo produzido pelos medicamentos parassimpatomiméticos e também antagonizam parcialmente a broncoconstrição produzida pela histamina, bradicinina ou prostaglandina $F_{2\alpha}$. Os alcaloides da beladona inibem as secreções do nariz, da boca, da faringe e de brônquios e assim ressecam as mucosas das vias respiratórias. Esse efeito torna-se mais pronunciado quando as secreções estão aumentadas, fato que explica a utilização tanto da atropina como da escopolamina como agentes pré-anestésicos para reduzir tais secreções durante o procedimento anestésico-cirúrgico.

Músculo liso. Tanto a musculatura lisa bronquiolar quanto a das vias urinárias sofrem relaxamento após utilização das drogas antimuscarínicas. A broncoconstrição reflexa que pode ocorrer durante a anestesia é evitada pela atropina, enquanto a broncoconstrição causada por mediadores locais, como a histamina, não é afetada. A atropina reduz o tônus normal e a amplitude das contrações do ureter e bexiga e pode eliminar a hipertonia uretral induzida por agentes farmacológicos. A musculatura lisa uterina é inervada por fibras parassimpáticas, entretanto, o efeito dos impulsos colinérgicos sobre a motilidade do útero é variável. Deste modo, os efeitos dos antagonistas muscarínicos, como a atropina e a escopolamina, sobre a motilidade uterina são questionáveis, embora formulações comerciais indicadas para o tratamento de dismenorreia tragam escopolamina ou derivados da beladona em sua composição.

Olhos. As drogas semelhantes à atropina bloqueiam as respostas do esfíncter muscular da íris e da musculatura ciliar do cristalino após uma estimulação colinérgica. Ocorrem ainda, midríase e cicloplegia (paralisia da acomodação visual).

Usos terapêuticos

As drogas antimuscarínicas têm sido empregadas em diversas situações clínicas, com o objetivo de inibir os efeitos da atividade do SNA parassimpático (efeitos colinérgicos). A posologia de algumas drogas está indicada no Quadro 6.6.

Sistema gastrintestinal. Os agentes antimuscarínicos vêm sendo amplamente empregados no tratamento da úlcera péptica porque, além da diminuição da motilidade, também produzem diminuição das secreções gástricas; entretanto, nestas doses, surgem alguns efeitos indesejáveis, por isto, atualmente, preferem-se os

antagonistas da histamina e/ou os inibidores da bomba de prótons (*Capítulo 33*). No entanto, a pirenzepina ainda é empregada para esta finalidade dadas suas ações mais seletivas. Os derivados que não atravessam a barreira hematencefálica, como a diciclomina e o metronitrato de atropina, são usados para diminuição da motilidade gastrintestinal; entretanto, além de serem fracamente absorvidos, são mais eficazes quando a hipermotilidade é induzida por drogas como os anticolinesterásicos e antagonistas adrenérgicos. A homatropina pode ser empregada para o alívio de espasmos abdominais. Finalmente, a atropina pode também reduzir a secreção ácida basal em cavalos.

Medicação pré-anestésica (MPA). Os alcaloides da beladona, como a atropina e a escopolamina, eram usados para inibir a salivação e secreções excessivas das vias respiratórias, induzidas pela administração dos anestésicos gerais, além do efeito broncodilatador desses compostos, que também era desejável. Atualmente, com a utilização de anestésicos relativamente não irritantes, eliminou-se a necessidade de administrar antagonistas muscarínicos. Todavia, a atropina ainda é utilizada para evitar reflexos vagais induzidos pela manipulação cirúrgica dos órgãos internos. Esse anticolinérgico também é usado junto com a neostigmina para compensar seus efeitos parassimpatomiméticos, quando este último agente for administrado para reverter o relaxamento muscular depois da cirurgia. Além disto, a escopolamina pode contribuir para tranquilização, sedação e amnésia em diversas situações clínicas, incluindo o parto. Nesta situação a droga é associada a outros agentes que produzem analgesia e sedação. Deve-se ressaltar que esta indicação terapêutica tem diminuído muito nos últimos anos. O glicopirrolato, tanto em cães quanto em gatos, diminui a acidez e o volume das secreções gástricas e reduz a motilidade intestinal, por isso também vem sendo usado como MPA.

Cinetose. A escopolamina é empregada na prevenção de náuseas e vômitos associados à cinetose quando da exposição curta (4 a 6 h) a movimentos intensos. Embora pesquisas com outros medicamentos venham sendo feitas, a escopolamina continua sendo a primeira linha de tratamento para a cinetose, seguida de anti-histamínicos de primeira geração (*Capítulo 33*).

Olhos. A administração local de anticolinérgicos produz midríase e cicloplegia. Os agentes habitualmente empregados são homatropina, ciclopentolato ou tropicamida, pois têm menor duração de efeitos; a atropina e a escopolamina não são usadas, pois produzem efeitos muito prolongados.

Sistema cardiovascular. Os efeitos cardiovasculares das substâncias anticolinérgicas têm aplicação limitada. A atropina pode ser usada como antídoto para o colapso cardiovascular que pode resultar da administração acidental de um colinérgico ou de um anticolinesterásico. Também pode ser empregada no tratamento inicial de pacientes com infarto agudo do miocárdio, nos quais o tônus vagal excessivo cause a bradicardia sinusal ou nodal. Em cães, verificou-se que a atropina administrada previamente à medetomidina preveniu a bradicardia induzida por este sedativo, mas induziu hipertensão e alteração de pulso.

Doença de Parkinson. Nesta enfermidade ocorre diminuição dos níveis de dopamina no SNC, como consequência observam-se alguns sintomas característicos, como tremor de repouso, rigidez e acinesia. O uso de medicamentos anticolinérgicos como a benzatropina e a tri-hexafenidila podem atenuar principalmente o tremor. Tanto a atropina como a escopolamina podem ainda ser empregadas para reduzir a salivação excessiva, como a que ocorre nos pacientes parkinsonianos ou com intoxicação por metais pesados.

Trato geniturinário. A atropina pode ser administrada concomitantemente a um opioide para tratamento de cólica renal com o objetivo de induzir relaxamento da musculatura lisa ureteral e uretral. Os alcaloides da beladona e vários substitutos sintéticos podem reduzir a pressão intravesical, aumentar a capacidade vesical e reduzir a frequência das contrações da bexiga, antagonizando o controle parassimpático desse órgão.

Tratamento da intoxicação por anticolinesterásicos. A atropina é a droga de escolha para diminuir a bradicardia e antagonizar o aumento da secreção bronquial. Pode ser administrada pela via intravenosa, pois os efeitos sistêmicos da atropina, quando administrada por via oral ou subcutânea, duram somente algumas horas.

Sistema respiratório. O brometo de ipratrópio é usado em equinos com obstrução aérea recorrente (OAR), preferencialmente por via inalatória, para minimizar os efeitos colaterais. É indicado também em humanos e animais acometidos por doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), pois atua primariamente como broncodilatador e, posteriormente, como antitussígeno, além de abolir o efeito vagal reflexo do broncospasmo deflagrado por agentes não específicos, como fumaça de cigarro, poeira e ar frio, e por mediadores inflamatórios, como a histamina. Em um experimento com cavalos portadores de DPOC, foi demonstrado que a

inalação de brometo de ipratrópio antes de exercícios reduz a resistência pulmonar, reduz variações na pressão máxima intrapleural e aumenta a complacência, embora tais benefícios aparentemente não melhorem de modo significativo a capacidade para os exercícios. Outras drogas anticolinérgicas indicadas como broncodilatadoras em humanos são tiotrópio e oxitrópio. O tiotrópio tem longa ação, sendo usado apenas 1 vez/dia, devido à lenta dissociação com receptores muscarínicos M_3 de vias respiratórias. O uso diário de 18 μg de tiotrópio significativamente melhora o fluxo aéreo e a capacidade vital durante 24 h em pacientes com DPOC. Alguns estudos em seres humanos, avaliando pacientes ao longo de 4 anos, mostraram efeitos benéficos do tiotrópio também a longo prazo, tanto sozinho como em combinação com outros medicamentos.

Bexiga hiperativa. A tolterodina tem alta efetividade para reduzir os sintomas de bexiga hiperativa, como urgência, incontinência e alta frequência de micção, e aumenta o volume da bexiga funcional. A eficácia neste tratamento é similar à da oxibutinina, porém a incidência de efeitos colaterais é menor.

Efeitos colaterais

Em doses altas os antimuscarínicos promovem ressecamento da boca, o que pode dificultar tanto a deglutição quanto a conversação. No sistema cardiovascular, o principal efeito indesejável é o aumento da frequência cardíaca. Outros efeitos incluem distúrbios oculares como a turvação da visão. A atropina, em função de seu efeito midriático, é contraindicada em casos de glaucoma. Além disto, o uso prolongado dos antimuscarínicos pode provocar retenção urinária.

A ingestão intencional ou acidental dos alcaloides da beladona ou de outros medicamentos anticolinérgicos pode levar a intoxicação. Muitos agentes bloqueadores dos receptores histaminérgicos H_1, os neurolépticos do tipo fenotiazinas e os antidepressivos tricíclicos possuem atividade bloqueadora muscarínica e podem produzir síndromes que incluem sintomas da intoxicação atropínica. Os casos fatais de intoxicação com atropina e escopolamina são raros, porém podem ocorrer em algumas crianças nas quais 10 mg ou menos podem ser fatais. A dose letal 50% (DL_{50}) da atropina intravenosa para cães e gatos é de 50 mg/kg e 70 mg/kg, respectivamente. Alguns pacientes podem apresentar convulsões. Depressão e colapso circulatório são observados em casos graves de intoxicação; a pressão sanguínea diminui, a respiração se torna ineficaz e o óbito pode ocorrer devido à insuficiência respiratória após um período de paralisia e coma. O diagnóstico da intoxicação com atropina é sugerido pela paralisia generalizada dos órgãos inervados pelos neurônios parassimpáticos. As medidas que visam limitar a absorção intestinal devem ser iniciadas imediatamente, caso a absorção tenha sido por via oral. Para o tratamento sintomático, a fisostigmina (1 a 4 mg intravenosa lenta) é o medicamento mais indicado e controla rapidamente o delírio e o coma causados pelas doses elevadas de atropina. Se houver excitação acentuada, o diazepam é o agente mais indicado para sedação e controle das convulsões.

QUADRO 6.6 Posologia de alguns medicamentos que afetam o sistema colinérgico.

Grupo/medicamento	Espécie	Posologia
Colinérgicos		
Betanecol	Cão	5,0 a 15 mg/kg, VO, a cada 8 h
	Gato	1,25 a 5,0 mg/gato, VO, a cada 8 h
Anticolinérgicos		
Atropina (hisciociamina)	Cão/gato	0,02 a 0,05 mg/kg, IV, IM, SC, a cada 8 h 0,2 a 0,5 mg/kg em intoxicação por organofosforados e carbamatos
	Suíno, ruminante	0,1 a 1,0 mg/kg, IV, IM, SC
Escopolamina (hioscina)	Cão	0,03 mg/kg, VO, IM, a cada 6 h

	Gato	Não recomendada
Glicopirrolato	Gato	0,01 mg/kg, IV, IM, SC
Tiotrópio	Cão	3 a 6 µg/cão, via inalatória*
Anticolinesterásicos		
Neoestigmina	Cão, gato	10 µg/kg, IM, SC em miastenia *gravis* 40 µg/kg, IM, SC para reversão de miorrelaxamento por curares** (em ambas as situações recomenda-se usar a atropina em associação)
	Suíno, ruminante	22 a 44 µg/kg, IV, SC
Edrofônio	Cão	0,11 a 0,22 mg/kg, IV
	Gato	2,5 mg, IV

VO: via oral; IV: via intravenosa; IM: via intramuscular; SC: via subcutânea. *Dados experimentais (Pieper *et al.,* 2009). **Mais informações sobre agentes curarizantes no *Capítulo 8.*

BIBLIOGRAFIA

Alexander S.P.H; Peters; J.A. Receptors & ion channel nomenclatures supplement. *Trends in Pharmacol Sci*., 8th Edition, Compiled in association with the IUPHAR, p. 1-83, 1997.

Andersson K.E.; Hedlung P. Pharmacologic perspective on the physiology of lower urinary tract. *Urology*. v. 2, n. 60, Suppl. 5A, p. 13-21.

Andersson, S.H.G.; Lindgren, A.; Postlind, H. Biotransformation of tolterodine, a new muscarinic receptor antagponist, in mice, rats, and dogs. *Drug Metabolism and Disposition*, v. 26, n. 6, 1998.

Antoniu, S.A. UPLIFT Study: the effects of long-term therapy with inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Evaluation of: Tashkin, D.P.; Celli, B.; Senn, S. *et al*. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*., v. 359, n. 15, p. 1543-54, 2008. Expert Opin Pharmacother. v. 10, n. 4, p. 719-22, 2009.

Anzueto, A.; Tashkin, D.; Menjoge, S.; Kesten, S. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotopium. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, v. 18, p. 75-81, 2005.

Arneric, S.P.; Sullivan, J.P.; William, M. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. In: Psychopharmacology: The fourth generation of progress (Bloom, F.E.; Kupfer, D.J.). Raven Press, New York, 1995.

Bayly, V.M.; Duvivier, D.H.; Votion, D.; Vandenput, S.; Art, T.; Lekeux, P. Effects of inhaled ipratropium bromide on breathing mechanics and gas exchange in exercising horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Equine Veterinary Journal*, v. 34, n. 1, p. 36-43, 1999.

Bonner, T.I. New subtypes of muscarinic acetylcholine receptors. Supplement to *Trends in pharmacol Sci*. 1989. p. 11-15.

Bordier, P.; Garrigue, S.; Barold, S.S.; Bressolles, N.; Lanusse, S.; Clementy; J. Significance of syncope in patients with Alzheimer's disease treated with cholinesterase inhibitors. *Europace*, v. 5, p. 429-431, 2003.

Brainard, A.; Gresham, C. Prevention and treatment of motion sickness. *Am Fam Physician.* 2014; v. 90, n. 1, p. 41-6.

Brimhall, J.; Jhaveri, M.A.; Yepes, J.F. Efficacy of cevimeline vs. pilocarpine in the secretion of saliva: a pilot study. *Spec Care Dentist*., v. 33, n. 3, p. 123-7, 2010.

Brown, J.H.; Taylor, P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In: Hardman, J.G.; Limbird, L.E.; Molinoff, P.B.; Ruddon, R.W.; Gilman, A.G. (Eds.) The pharmacological basis of therapeutics 9th ed. p. 141-160. McGraw-Hill, New York, 1996.

Clutton, R.E.; Glasby, M.A. Cardiovascular and autonomic nervous effects of edrophonium and atropine combinations during neuromuscular blockade antagonism in sheep. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 35, p. 191-200, 2008.

Creutz, C.E.; Drust, D.S.; Hammman, H.C.; Junker, M.; Kamboris, N.G.; Klein, J.R. *et al*. Calcium-dependent membrane binding proteins as potential mediators of stimulus-secretion coupling. In: Dedman, J., Smith, V., Eds. Stimulus-response

coupling: The role of the intracelular calcium. The Telford Press, 1990.

Dale, H.H. The action of certais esters and ethers of choline, and their relation to muscarine. *J Pharmacol Exper Ther*. v. 6, p. 147-190, 1914.

Duysen, E.G.; Li, B.; Lockridge, O. The butyrylcholinesterase knockout mouse a research tool in the study of drug sensitivity, bio-distrbution, obesity and Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* v. 5, n. 5, p. 523-8, 2009.

Ehlert, F.J.; Roeske, W.R.; Yamamura, H.I. Molecular biology, pharmacology, and brain distribution of subtipes of the muscarinic receptor. In: Psychopharmacology: The fourth generation of progress. Bloom, F.E., Kupfer, D.J. Eds Raven Press New York, p: 111, 1995.

Ellis, D.Z.; Nathanson, J.A.; Rabe, J.; Sweadner, K. Carbachol and nitric oxide inhibition of Na, K-ATPase activity in bovine ciliary processes. Investigative Ophthalmology & Visual Science, v. 42, n. 11, p. 2625-2631, 2001.

Fernandez, J.L.; Rivera, L.; Lopez, P.G.; Recio, P.; Vela-Navarrete, R.; Garcia-Sacristam, A. Characterization of the muscarinic receptor mediating contraction of the dog prostate. *J Auton Pharmacol*., v. 18, n. 4, p. 205-211, 1998.

Furchgott, R.F.; Zawadski, J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*; v. 288, p. 373-376, 1980.

Garthwaite, J.; Charles, S.L.; Chess-William, R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intracelular messenger in the brain. *Nature*, v. 336, p. 385-388, 1988.

Gilman, A.G. G proteins: transducers of receptor generated signals. *Annu Rev Biochem*., v. 56, p. 615-649, 1987.

Groeben, H.; Brown, R.H. Ipratropium decreases airways size in dogs by preferential M2 muscarinic receptor blockade *in vivo*. *Anesthesiology*, v. 85, n. 4, p. 867-73, 1996.

Hata, H.; Funakami, Y.; Itoh, E. Effects of AF-DX116 and other muscarinic receptor antagonists on orthostatic hypotension in autonomic imbalanced (SART-Stressed) rats. *Journal of Pharmacological Sci.*, v. 97, p. 386-392, 2005.

Howard, J.L. Current veterinary therapy: food animal practice, 3e. Revised edition. 1002 p. WB Saunders, Philadelphia, 1992.

Killi, U.K.; Wsol, V.; Soukup, O.; Kuca, K.; Winder, M.; Tobin, G. *In vitro* functional interactions of acetylcholine esterase inhibitors and muscarinic receptor antagonists in the urinary bladder of the rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. v. 41, n. 2, p. 139-46, 2014.

Kirk, R.W.; Bonagura, J.D. (Eds). Current veterinary therapy XI. WB Saunders, Philadelphia. p. 1233-1249, 1992.

Kitazawa, T.; Hirama, R.; Masunaga, K. *et al*. Muscarinic receptor subtypes involved in carbachol-induced contraction of mouse uterine smooth muscle. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. v. 377, n. 4-6, p. 503-13, 2008.

Ko, J.C.; Fox, S.M.; Mandsager, R.E. Effects of preemptive atropine administration on incidence of medetomidine-induced bradycardia in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. v. 218, n. 10, p. 52-58, 2000.

Lein, P.J.; Fryer, A.D. Orgahophosphorus insecticides induce airway hyperreactivity by decreasing neuronal M2 muscarinic receptor function independent of acetylcholinesterase inhibition. *Toxicol Sci*. v. 83, n. 1, p. 166-176, 2005.

Lená, C.; Changeux, J.P. Allosteric modulations of the nicotinic acetylcholine receptor. *Trends in Neurological Sci.*, v. 16, n. 5, p. 181-186, 1993.

Leush, A.; Eichlorn, B.; Muller, G.; Rominger, K.L. Pharmacokinetics and tissue distribution of the anticholinergics tiotropium and ipratropium in the rat and dog. Biopharm. *Drug Dispos.*, v. 22, n. 5, p. 199-212, 2001.

Li, B.; Duysen, E.G.; Carlson, M.; Lockridge, O. The butyrylcholinesterase knockout mouse as a model for human butyrylcholinesterase deficiency. *J Pharmacol Exp Ther.*, v. 324, n. 3, p. 1146-54, 2008.

Marti, M.; Mevissen, M.; Althaus, H.; Steine, R.A. *In vitro* effects of bethanechol on equine gastrintestinal contractility and functional characterization of involved muscarinic receptor subtypes. *J Vet Pharmacol Ther.*, v. 28, n. 6, p. 565-74, 2005.

Milano, G.E.; Leite, N.; Chaves, T.J.; Milano, G.E.; Souza, R.L.; Alle, L.F. Butyrylcholinesterase activity and cardiovascular risk factors in obese adolescents submitted to an exercise program. *Arq Bras Endocrinol Metabol.*; v. 57, n. 7, p. 533-537, 2013.

Mutch, E.; Daly, A.K.; Leathart, J.B.; Blain, P.G.; Williams, F.M. Do multiple cytochrome P450 isoforms contribute to parathion metabolism in man? *Arch Toxicol.*, v. 77, n. 6, p. 313-20, 2003.

O'Byrne, P.M.; Gauvreau, G.M.; Brannan, J.D. Provoked models of asthma: what have we learnt? *Clin Exp Allergy.*, v. 39, n. 2, p. 181-92, 2009.

Pahlman, I.; Kankaanranta, S.; Palmer, L. Pharmacokinetics of tolterodine, a muscarinic receptor antagonist, in mouse, rat and dog. Interspecies relationship comparing with human pharmacokinetics. Arzneimittelforschung, v. 51, n. 2, p. 134-144, 2001.

Pieper, M.; Bouyssou, T.; Walland, A.; Pairet, M. Combined tiotropium and salmeterol is more effective than monotherapy in

gogs. *Am J Respir Crit Care Med*. v. 179, Abstract A4560, 2009.

Sandin, A.; Andrews, F.M.; Nadeau, J.A.; Nilsson, G. Effect of nervous excitation on acid secretion in horses. *Acta Physiol Scand.*, v. 168, n. 3, p. 437-442, 2000.

Schuman, E.M.; Madison, D.V. Nitric oxide and synaptic function. *Annu Rev Neurosc.*, v. 17, p. 153-183, 1994.

Suleyman, T.; Tevfik, P.; Abdulkadir, G.; Ozlem, S. Complete atrioventricular block and ventricular tachyarrhythmia associated with donepezil. *Emerg Med J*. v. 23, p. 641-2, 2006.

Taylor, P. Anticholinesterase agentes. In: Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B., Ruddon, R.W., Gilman, A.G. Eds. The pharmacological basis of therapeutics 9th Edition, p. 161-176. McGraw-Hill, New York, 1996.

Torneke, K.; Larsson-Ingvast, C.; Boström, A.; Appelgren, E. Muscarinic receptors in equine airways. *Veterinary Research Communications*. v. 26, p. 637-650, 2002.

Toxinet. NIH. Toxicology data network. http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/51-55-8.

Trimmer, B.A. Current excitement from insect muscarinic receptors. *Trends in Neurological Sci*. v. 18, n. 2, p. 104-111, 1995.

Usdin, T.B.; Eiden, L.E.; Bonner, T.I.; Erickson, J.D. Molecular biology of the vesicular Ach transporter. *Trends in Neurological Sci.*, v. 18, n. 5, p. 218-224, 1995.

Wefer, J.; Truss, M.C.; Jonas, U. Tolterodine: an overview. *World J Urol*. v. 19, p. 312-318, 2001.

Wingard, L.B.; Brody, T.M.; Larner, J.; Schwartz, A. Drugs affecting the parasympathetic nervous system. In: Human Pharmacology, Mosby Year Book, St. Louis, Missouri, p 95-113, 1991.

Wurtman, R.J. Choline metabolism as a basis for the selective vulnerability of cholinergic neurons. *Trends in Neurological Sci.*, v. 15, n. 4, p. 117-122, 1992.

Zheng, G.; Smith, A.M.; Huang, X.; Subramanian, K.L.; Siripurapu, K.B.; Deaciuc, A.; Zhan, C.G.; Dwoskin, L.P. Structural modifications to tetrahydropyridine-3-carboxylate esters en route to the discovery of M5-preferring muscarinic receptor orthosteric antagonists. *J Med Chem.* v. 56, n. 4, p. 1693-703, 2013.

7

Agonistas e Antagonistas Adrenérgicos

Maria Aparecida B. F. Vital | Alexandra Acco

INTRODUÇÃO

A divisão simpática do sistema nervoso autônomo (SNA) modula a atividade do músculo liso, do músculo cardíaco e das células glandulares. A transferência de informações da maioria dos neurônios simpáticos para o órgão efetor é realizada pela norepinefrina (NE), que é o principal neurotransmissor no sistema nervoso simpático periférico, enquanto a epinefrina (EP) constitui o principal hormônio secretado pela medula adrenal nos mamíferos.

A ativação do sistema nervoso simpático ocorre em resposta a diversos estímulos como a atividade física, o estresse psicológico, a perda de sangue e em muitas outras situações fisiológicas ou patológicas.

As ações das catecolaminas NE e EP são muito semelhantes em alguns locais, porém diferem significativamente em outros. Assim, por exemplo, ambos compostos estimulam o miocárdio, enquanto a EP dilata os vasos sanguíneos dos músculos esqueléticos, a NE exerce efeito constritor nos vasos sanguíneos da pele, mucosa e rins. Os efeitos resultantes da ativação do sistema nervoso autônomo simpático (SNAs) são intensificados pela liberação de EP e NE na corrente circulatória, após a ativação da medula adrenal, surgindo daí os termos adrenérgicos e noradrenérgicos, frequentemente empregados na literatura.

Agentes que facilitam ou mimetizam a ativação do SNA simpático são denominados **simpatomiméticos** ou **agonistas adrenérgicos**; enquanto os medicamentos que antagonizam os efeitos da ativação do simpático são designados como **simpatolíticos** ou **antagonistas adrenérgicos**.

As ações das catecolaminas e dos medicamentos simpatomiméticos podem ser classificadas em sete tipos principais: (1) ação excitatória periférica sobre certos tipos de músculo liso, como os dos vasos sanguíneos que irrigam a pele, os rins e as mucosas, e sobre células glandulares salivares e sudoríparas; (2) ação inibitória periférica sobre outros tipos de músculo liso, como os da parede intestinal, da árvore brônquica e dos vasos sanguíneos que suprem a musculatura esquelética; (3) ação excitatória cardíaca, responsável pelo aumento da frequência cardíaca e da força de contração; (4) ações metabólicas, como aumento da taxa de glicogenólise no fígado e músculo e liberação de ácidos graxos livres do tecido adiposo; (5) ações endócrinas, como modulação da secreção de insulina, renina e hormônios hipofisários; (6) ações sobre o sistema nervoso central (SNC), como estimulação respiratória e, no caso de alguns medicamentos, aumento do estado de vigília e da atividade psicomotora e redução do apetite; e (7) ações pré-sinápticas, que resultam em inibição ou facilitação da liberação de neurotransmissores. Do ponto de vista fisiológico, a ação inibitória é mais importante do que a excitatória. Deve-se ainda ressaltar que, dentre os medicamentos simpatomiméticos, tanto as ações como a intensidade de efeitos são muito variáveis.

AGONISTAS ADRENÉRGICOS OU SIMPATOMIMÉTICOS

Classificação

Os medicamentos que são considerados simpatomiméticos podem ser classificados em duas classes:

- **Simpatomiméticos de ação direta**: são todos os agentes que atuam diretamente nos receptores adrenérgicos. Podem ainda ser divididos em catecolaminérgicos ou não, segundo a presença ou não do núcleo catecol na sua estrutura química
- **Simpatomiméticos de ação indireta**: são todos os medicamentos que atuam principalmente na liberação de NE e que também secundariamente podem apresentar ações em receptores adrenérgicos ou inibirem a recaptação de NE.

Simpatomiméticos de ação direta

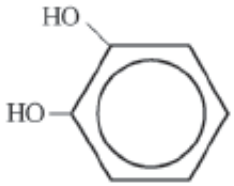
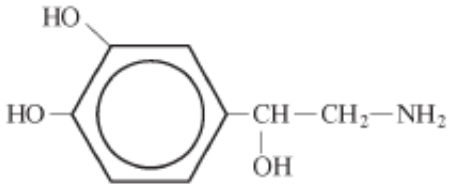
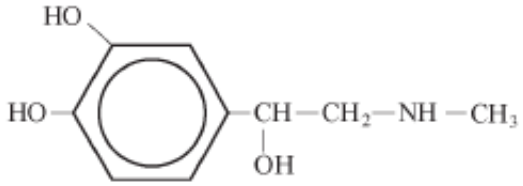
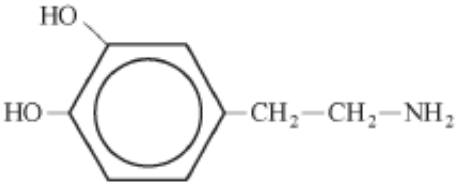
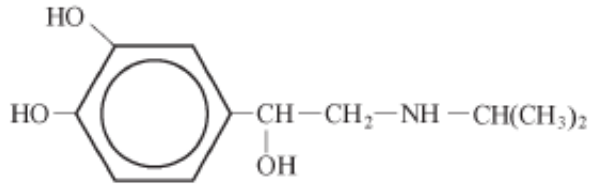
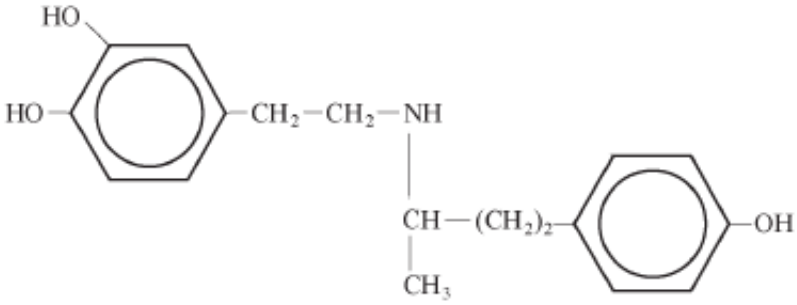
Catecolaminérgicos

Em 1948, Ahlquist propôs a existência de dois diferentes tipos de receptores adrenérgicos, de acordo com os efeitos dos simpatomiméticos, que foram denominados receptores alfa e beta-adrenérgicos. Atualmente, são conhecidos vários subtipos de receptores α, que são denominados como: α_{1A}, α_{1B}, α_{1D} e α_{2A}, α_{2B}, α_{2C} e diversos subtipos de receptores b, descritos como β_1, β_2 e β_3. As principais localizações, bem como os mecanismos de transdução e seus segundos mensageiros são apresentados no *Capítulo 5*.

Relação entre estrutura e atividade das aminas simpatomiméticas

O Quadro 7.1 apresenta os principais simpatomiméticos de ação direta e catecolaminérgicos. A norepinefrina, a epinefrina, a dopamina e o isoproterenol apresentam um radical hidroxila nas posições 3 e 4 do anel aromático. Este núcleo 3,4 di-hidroxibenzeno é denominado quimicamente de núcleo catecol (Quadro 7.1), surgindo daí a denominação de catecolaminas para as substâncias que apresentam este núcleo. Em geral, o núcleo catecol é necessário para a potência máxima em receptores α e α.

QUADRO 7.1 Núcleo catecol e agonistas adrenérgicos de ação direta.

Núcleo catecol	
Norepinefrina	
Epinefrina	
Dopamina	
Isoproterenol	
Dobutamina	

A distância que separa o anel aromático do grupo amino é outro fator importante para determinação da atividade simpatomimética, sendo esta atividade máxima quando dois átomos de carbono separam o anel catecólico do grupo amino.

As substituições no grupo amino podem influenciar a ação das catecolaminas. Assim, o aumento de tamanho do substituinte alquílico intensifica a atividade em receptores β, por exemplo, isoproterenol, enquanto a NE apresenta atividade β_2 bastante fraca, que é acentuadamente aumentada na EP devido à adição de um grupo metil, sendo a fenilefrina uma exceção a esta regra, pois este medicamento possui um substituinte N-metil, apesar de ser considerado um agonista α seletivo. Os compostos β_2 seletivos exigem um grande substituinte amino. Em geral, quanto menor a substituição no grupo amino, maior a seletividade para receptores α. Deste modo, a atividade α é máxima na EP, menor na EP e quase ausente no isoproterenol.

A substituição do átomo de carbono β na cadeia lateral resulta em decréscimo das ações sobre o SNC,

devido à menor lipossolubilidade desses compostos, enquanto a substituição do átomo de carbono α produz um composto que não é suscetível à oxidação pela monoamina oxidase (MAO).

A presença de grupos hidroxila nas posições 3 e 4 do núcleo aromático determina a atividade máxima das catecolaminas em receptores α e β. Os compostos sem um ou ambos substituintes hidroxila não são transformados pela catecol-O-metiltransferase (COMT), com consequente aumento de sua eficácia oral e duração de ação.

Agonistas mistos de ação direta

Norepinefrina (NE) ou levarterenol ou L-noradrenalina. É o neurotransmissor liberado pelos neurônios simpáticos, portanto, seus efeitos mimetizam a ativação simpática. É equipotente à EP na estimulação dos receptores β_1. É um potente agonista dos receptores α e exerce pequena ação nos receptores β_2. É uma catecolamina endógena que pode ser comercializada na forma sintética.

Epinefrina (EP) ou adrenalina. É o medicamento protótipo dos simpatomiméticos de ação direta, porque ativa todos os subtipos de receptores adrenérgicos descritos até o momento. A presença de um grupamento metila lhe confere grande potência como estimulante de receptores β, entretanto, equipara-se à NE como estimulante de receptores α, sendo mais potente do que a NE na maioria dos órgãos. É uma catecolamina endógena. A forma sintética é bastante utilizada em Medicina Veterinária, como será visto adiante.

Dopamina (DA) ou 3,4-di-hidroxifeniletilamina. No SNA está presente em neurônios simpáticos e na medula adrenal; atua como precursor para a síntese de NE e EP (ver Figura 5.5 do *Capítulo 5*). Em baixas concentrações atua em receptores dopaminérgicos D_1 vasculares, nos leitos renais, mesentéricos e coronarianos, produzindo vasodilatação. Em concentrações um pouco mais elevadas, execer efeito inotrópico positivo, atuando em receptores β_1. Em altas concentrações, ativa os receptores α_1 vasculares, resultando em vasoconstrição. No SNC é considerado um importante neurotransmissor. A DA é empregada na forma sintética em Medicina Humana e Veterinária.

Isoproterenol ou isoprenalina. É um medicamento sintético que deriva da NE por substituição de um radical isopropil no átomo de nitrogênio. É o mais potente agonista beta-adrenérgico. Difere da EP, por apresentar afinidade muito baixa em receptores α.

Dobutamina. Os efeitos farmacológicos são decorrentes da interação com receptores α e β. É um análogo sintético da DA. É muito empregado como inotrópico positivo em cavalos anestesiados (ver Schauvliege e Gasthuys, 2013).

Não catecolaminérgicos

Agonistas de receptores α_1-adrenérgicos

No Quadro 7.2 são apresentados alguns dos principais medicamentos desta classe, que são a fenilefrina e a metoxamina.

Fenilefrina e metoxamina. São agonistas seletivos de receptores α_1 de origem sintética. Ambos diferem da NE, por não apresentarem ações em receptores β_1 e, portanto, não estimulam o coração. A fenilefrina apresenta semelhança estrutural com a EP, exceto pela ausência de um radical hidroxila na posição 4 do anel aromático.

Outros. Mitodrina, metaraminol e mefentermina. A mitodrina é um agonista α_1 eficaz por via oral. O metaraminol e a mefentermina atuam tanto direta, em receptores α, quanto indiretamente por meio da liberação de NE.

Agonistas de receptores α_2-adrenérgicos

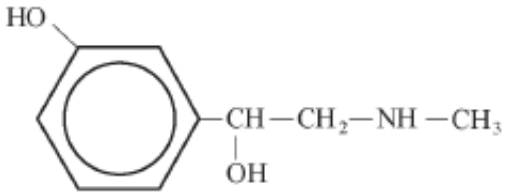
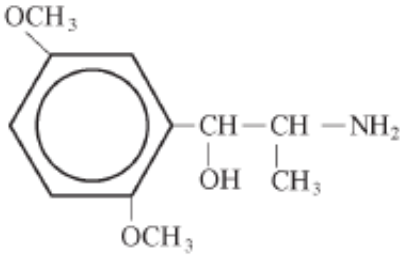
O Quadro 7.3 mostra os principais medicamentos utilizados como agonistas α_2, como a clonidina em Medicina Humana, e a xilazina em Medicina Veterinária.

Clonidina. É classificada quimicamente como uma imidazolina e é principalmente utilizada no tratamento da hipertensão. A seletividade deste medicamento pelo receptor α_2 em relação ao α_1 é de 220 vezes.

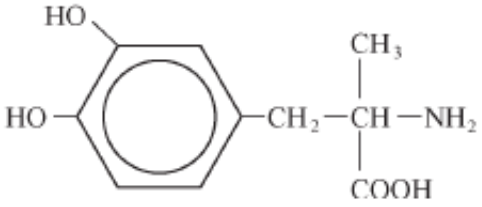
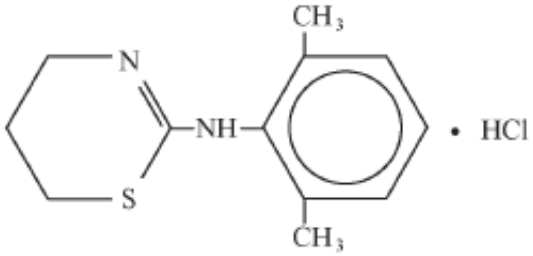
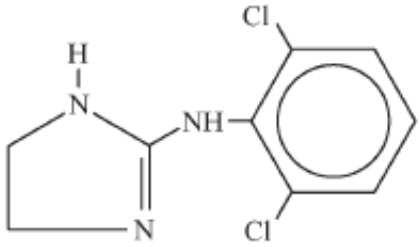
Xilazina. É quimicamente relacionada à clonidina, entretanto, é mais utilizada em Medicina Veterinária que esta (ver detalhes mais adiante, neste mesmo capítulo e também no *Capítulo 14*). A seletividade deste medicamento pelo receptor α_2 em relação ao α_1 é de 160 vezes.

α-metildopa. Devido à semelhança estrutural com a L-dopa, compete com esta como precursor na biossíntese das catecolaminas.

QUADRO 7.2 Agonistas de receptores α_1-adrenérgicos.

Fenilefrina	
Metoxamina	

QUADRO 7.3 Agonistas de receptores α_2-adrenérgicos.

α-metildopa	
Xilazina	
Clonidina	

Romifidina ou 2-[(2-bromo-6-fluorofenil)-imino]imidazolidina monocloridrato. É outro derivado da clonidina. A seletividade por receptores não foi documentada, entretanto, clinicamente se situa entre a xilazina e a detomidina.

Detomidina. Assim como a dexmedetomidina, possui um anel imidazólico. A seletividade deste medicamento pelo receptor α_2 em relação ao α_1 é de 260 vezes.

Medetomidina ou (+/—)-4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol. É uma mistura de igual proporção de dois enantiômeros ópticos, dexmedetomidina e levomedetomidina, sendo este considerado farmacologicamente inativo. É o mais lipofílico, mais efetivo e mais potente dentre os α_2-agonistas, pois tem 1.620 vezes mais afinidade por receptor α_2 do que α_1.

Dexmedetomidina. Não é um agonista α_2 puro, também é hábil para se ligar com receptores noradrenérgicos e

imidazolínicos, cuja estimulação produz efeito hipotensor e antiarrítmico.

Fadolmidina ou MPV-2426 [2,3-di-hidro-3-(1H-imidazol-4-il-metil)-1H-indan-5-ol]. É um potente agonista com alta afinidade pelos três subtipos de receptors alfa-adrenérgicos humanos (A, B e C), embora ativação de α_2 pré-sináptico de roedores tenha sido também relatada.

Outros. Guanfacina, guanabenzo. Estes medicamentos estão estreitamente relacionados do ponto de vista químico e farmacológico, e ambos atuam como agonistas α_2. Outros agonistas α_2 estão disponíveis principalmente para uso laboratorial, como o análago da clonidina chamado ST-91 [2,(2,6-dietilfenilamino)-2-imidazolina].

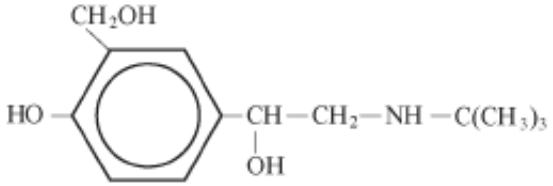
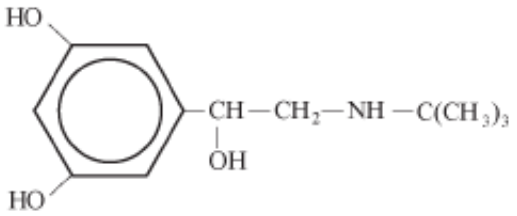
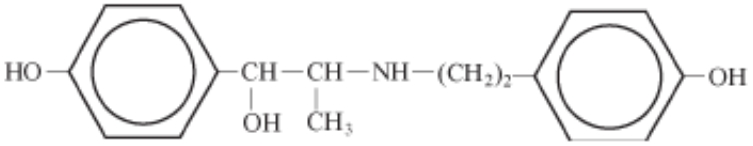
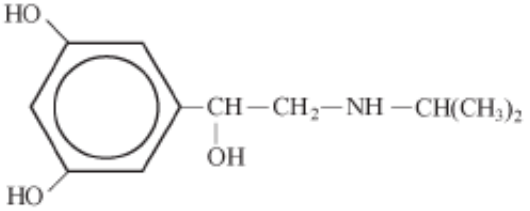
Agonistas de receptores β_2-adrenérgicos

O Quadro 7.4 mostra alguns dos principais agonistas β_2.

Salbutamol (ou albuterol), terbutalina, bambuterol, ritodrina. São medicamentos estruturalmente relacionados. A seletividade para receptores β_2 não é absoluta, pois em altas doses, estes medicamentos estimulam diretamente o coração, órgão em que predomina ação de β_1.

Clembuterol. É um agonista β_2 específico.

QUADRO 7.4 Agonistas de receptores β_2-adrenérgicos.

Salbutamol	
Terbutalina	
Ritodrina	
Metaproterenol	

Outros. Metaproterenol, isoetarina, pirbuterol, bitolterol, fenoterol e formoterol são agonistas β_2 relativamente seletivos. As principais diferenças ocorrem devido a latência, duração e potência dos efeitos farmacológicos, sendo, por exemplo, os dois últimos utilizados apenas por via inalatória para promover broncodilatacão.

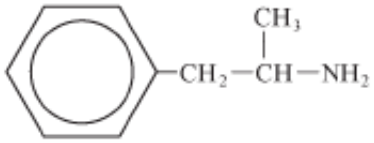
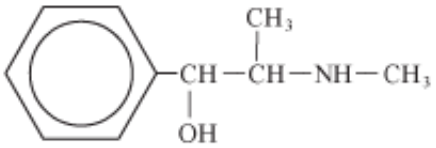
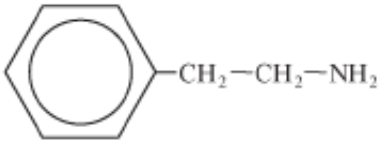
Simpatomiméticos de ação indireta

Aqui são apresentados os agentes que apresentam efeitos simpatomiméticos como resultado da capacidade de provocar liberação de NE de neurônios simpáticos, como principal mecanismo de ação, podem ainda bloquear a captação de NE liberada. Como efeito secundário, alguns medicamentos podem apresentar também ação agonista direta em receptores adrenérgicos. Algumas destas substâncias químicas (anfetamina, efedrina e cocaína) têm importantes efeitos no SNC e serão discutidas no *Capítulo 16*. O Quadro 7.5 apresenta alguns dos

principais simpatomiméticos de ação indireta. A feniletilamina é a molécula da qual derivam muitos agentes simpatomiméticos.

Anfetamina e efedrina. São quimicamente relacionados à EP. A estrutura química da efedrina difere da NE em 2 importantes aspectos: primeiro, a perda do radical hidroxila; segundo, a substituição de um radical metil no carbono α. A anfetamina, que atua tanto no SNC como no SNA, existe nas formas D e L; no SNA os isômeros D e L são equipotentes; entretanto, no SNC o isômero D é 4 vezes mais potente que o isômero L.

QUADRO 7.5 Simpatomiméticos de ação indireta.

Anfetamina	
Efedrina	
Feniletilamina	

Outros. Nesta categoria estão incluídos os medicamentos que não são simpatomiméticos mas que, ao lado de suas ações terapêuticas, podem apresentar ações e efeitos simpatomiméticas. Muitas vezes tais efeitos são indesejáveis, como no caso dos inibidores da monoamina oxidase (IMAO), os antidepressivos tricíclicos e drogas de abuso, como a cocaína.

Farmacocinética

Muitos parâmetros farmacocinéticos não são conhecidos para este grupo de medicamentos, devido aos seus efeitos de curta duração. De modo geral, as catecolaminas NE, EP e DA não são administradas pela por via oral (VO), pois são rapidamente degradadas no sistema digestório. O uso é restrito à administração intravenosa (IV) ou subcutânea (SC), e a injeção deve ser lenta para manter a concentração eficaz. A meia-vida destas catecolaminas é de aproximadamente 2 min.

A fenilefrina pode ser administrada pelas vias oral ou tópica, dependendo do efeito que se deseja obter.

A clonidina é bem absorvida por via oral e sua biodisponibilidade atinge quase 100%. A concentração máxima no plasma e o efeito hipotensor máximo são observados dentro de 1 a 3 h após a administração de uma dose oral. A meia-vida de eliminação varia de 6 a 24 h, com média de 12 h.

A medetomidina é um composto lipossolúvel que é rápida e completamente absorvido após administração por via intramuscular. O tempo de meia-vida de absorção é aproximadamente 7 min, com pico sérico aos 30 min em cães. Esse medicamento não está licenciado para uso subcutâneo, devido sua menor liberação e incompleta sedação quando comparada com a via intramuscular.

A fadolmidina tem dificuldade para cruzar a barreira hematencefálica após administração sistêmica, razão pela qual é mais frequente seu uso em procedimentos periféricos, como injeção intra-articular e intratecal para o controle da dor.

Os simpatomiméticos agonistas β_2, como o salbutamol, podem ser administrados por todas as vias, no entanto, em situações de emergência devem ser administrados por via intravenosa. Têm meia-vida aproximada em torno de 3 h, com exceção da ritodrina, cujos efeitos podem permanecer por até 12 h, quando administrada por via oral. Quando administrado por inalação, o salbutamol produz broncodilatação em 15 min, e os efeitos podem ser observados por 3 a 4 h. O formoterol, por exemplo, quando administrado por inalação, pode

apresentar efeitos até 12 h após a administração.

O clembuterol, quando usado por via intravenosa em equinos, tem meia-vida de eliminação de 9,2 h, volume de distribuição de 1.616 mℓ/kg e *clearance* de 120 mℓ/h · kg^{-1}. Apesar da meia-vida relativamente curta e, portanto, de a detecção em sangue e urina ser possível apenas por um curto período de tempo, o clembuterol pode ser detectado na crina e nos pelos da cauda até 360 dias depois da sua administração em equinos na dose de 0,8 μg/kg, 2 vezes/dia, durante 10 dias.

Tanto a NE como a EP injetadas são metabolizadas pelas enzimas MAO e COMT, sendo que os metabólitos inativos são excretados na urina. A recaptação neuronal dessas catecolaminas é o principal mecanismo para o término de seus efeitos, como detalhado no *Capítulo 5*.

Mecanismo de ação

Simpatomiméticos de ação direta

Os agonistas de receptores alfa e beta-adrenérgicos mimetizam as ações das catecolaminas endógenas.

Agonistas receptores α e β

Norepinefrina (NE). Liga-se aos receptores α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}, α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}, β_1, β_2 e β_3. A ativação dos receptores leva à modulação de diferentes enzimas, dependendo do subtipo de receptor ativado, podendo ser ativação da fosfolipase C (receptor α_1), ativação da adenilciclase (receptores β_1, β_2 e β_3) ou inibição da adenilciclase (receptor α_2). Todas as enzimas são ativadas via proteínas G específicas, com formação dos segundos mensageiros 1,4,5-trifosfato de fosfatidil inositol (IP_3) e diacilglicerol (DAG) (receptor α_1), adenosina 5' monofosfato cíclico (cAMP) (receptores β_1, β_2 e β_3), ou inibição da formação de cAMP quando da ativação do autoreceptor α_2 pré-sináptico. A formação dos segundos mensageiros resulta na promoção de eventos celulares diversos, como fosforilação de proteínas, liberação de cálcio, alteração da excitabilidade celular, entre outros.

Epinefrina (EP). Atua como agonista em todos os subtipos de receptores alfa e beta-adrenérgicos: α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}, α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}, β_1, β_2 e β_3. Os mecanismos de formação ou inibição dos segundos mensageiros são idênticos aos apresentados para a NE.

Dopamina (DA). Em baixas concentrações interage em receptores D_1 vasculares e produz vasodilatação devido à ativação da adenilciclase; em concentrações intermediárias atua em receptores β_1 produzindo efeito inotrópico positivo e em altas doses apresenta efeitos em receptores α_1, podendo resultar em vasoconstrição.

Isoproterenol. É o mais potente agonista beta-adrenérgico não seletivo de origem sintética. Possui afinidade muito baixa pelos receptores alfa-adrenérgicos.

Dobutamina. Seus efeitos são decorrentes da suas ações em receptores alfa e beta-adrenérgicos. Apesar de ter sido considerada inicialmente um agonista β_1 relativamente seletivo, tornou-se evidente que as ações da dobutamina são complexas, pois cada isômero parece ativar um subtipo de receptor adrenérgico.

Agonistas α_1-adrenérgicos

Fenilefrina e metoxamina. Atuam preferencialmente como agonistas α_1; diferem da NE por não apresentarem ações em receptores β.

Outros. Mitodrina, metaraminol e mefentermina. A mitodrina é um agonista α_1 eficaz por via oral; sua atividade decorre da conversão a um metabólito ativo, o 1-(2,5-dimetoxifenil)-2-aminoetanol. O metaraminol e a mefentermina atuam tanto direta, em receptores α, quanto indiretamente por meio da liberação de NE.

Agonistas α_2-adrenérgicos

β-metildopa. É captada pelo neurônio noradrenérgico e compete com a L-dopa na biossíntese de catecolaminas, formando a α-metilnorepinefrina, que é biossintetizada como um falso transmissor, sendo um potente agonista α_2 no SNC; entretanto, apresenta pequena ação em receptores α_1.

Xilazina e dexmedetomidina. Atuam principalmente em todos os subtipos de receptores α_2 pré-sinápticos, mas também possuem afinidade por receptores α_1. A ativação de receptores α_2 induz inibição da adenilciclase, resultando em redução da formação de cAMP, um importante regulador do funcionamento celular. Ainda, a

ativação de proteína G acoplada a canais iônicos de potássio causa hiperpolarização neuronal, que contribui para a redução da excitabilidade de neurônios centrais e sedação, observadas após a administração de agonistas α_2.

Clonidina. Ativa preferencialmente os receptores α_2; entretanto, também possui ação em α_1.

Fadolmidina. É altamente seletiva para receptors α_2, mas nao tem seletividade pelos subtipos destes receptores.

Agonistas beta-adrenérgicos

Salbutamol, terbutalina, metaproterenol e ritodrina. Podem ser considerados relativamente específicos para β_2. Têm pequena ação em receptores β_1; entretanto, em altas doses atuam preferencialmente neste receptor.

Clembuterol. Atua especificamente em receptores β_2. É o único broncodilatador aprovado pela FDA (US Food and Durg Administration) para uso em cavalos. É empregado para tratar a DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica) nesta espécie, enquanto o salbutamol, a terbutalina e outros são aprovados para o tratamento da asma em seres humanos. Além disso, este agente não alterou a eficácia da furosemida em atenuar a hipertensão capilar induzida pelo exercício em cavalos. Este agente tem sido usado ilegamente por atletas e em cavalos de competição para melhorar o desempenho físico, e em animais de produção para aumentar o ganho de peso corporal. Este uso deve-se à habilidade do clembuterol em promover resposta anabólica diretamente relacionada a proteínas musculares (para detalhes, ver *Capítulo 49*).

Outros. Pirbuterol, mabuterol, metaproterenol, isoetarina, bitolterol, fenoterol, bambuterol e formoterol são agonistas β_2 relativamente seletivos.

Simpatomiméticos de ação indireta

Os medicamentos que fazem parte desta classe atuam principalmente facilitando a liberação de NE de neurônios simpáticos, ou mediante bloqueio da captação de NE liberada. Alguns destes agentes podem, ainda, apresentar ações como agonistas de receptores adrenérgicos.

Anfetamina e efedrina. Exercem suas ações primariamente por facilitarem a liberação de NE, além do bloqueio da captação de NE. A efedrina ainda exerce efeitos simpatomiméticos por atuar diretamente em receptores α e β.

Outros. Os IMAO atuam por inibir a degradação das catecolaminas; os antidepressivos tricíclicos (ADT) inibem a recaptação das monoaminas; a cocaína atua inibindo a recaptação das catecolaminas. Deste modo, estes agentes produzem aumento das concentrações das aminas endógenas.

Efeitos farmacológicos

Os efeitos farmacológicos decorrentes da ação dos simpatomiméticos são muito amplos; portanto, são comentados somente os principais efeitos.

Coração. A ativação de receptores β_1 predominantes do miocárdio e das células do marca-passo e do tecido condutor pela EP altera a frequência e o ritmo de contrações cardíacas, sendo estes efeitos desejáveis ou não, na dependência da situação do paciente. Existem também receptores α e β_2 no coração, embora haja consideráveis diferenças entre as espécies. Os efeitos hemodinâmicos de α_2-agonistas têm sido descritos, especialmente em cães, como bifásicos e com limitada dose-dependência, manifestados por redução da frequência cardíaca e aumento da resistência vascular sistêmica e da pressão venosa central. O potencial disritmogênico dos α_2-agonistas, embora venha sendo descrito com a xilazina, é controverso, e pode estar relacionado à ativação de receptores α_1.

Pressão arterial. A EP é um dos medicamentos vasopressores mais potentes que se conhece. Quando administrada por via intravenosa rapidamente em doses farmacológicas provoca um efeito característico sobre a pressão arterial. O aumento da pressão sistólica é maior que o da diastólica, de modo que a pressão de pulso aumenta. O mecanismo de elevação da pressão pode ser esquematicamente resumido em 3 etapas: (1) estimulação direta do miocárdio, que aumenta a força de contração ventricular (efeito inotrópico +); (2) aumento da frequência cardíaca (efeito cronotrópico +); e (3) vasoconstrição em muitos leitos vasculares, principalmente nos vasos de resistência pré-capilar da pele, mucosa e rins, juntamente com acentuada constrição venosa. A

infusão intravenosa de NE também produz aumento das pressões sistólica e diastólica, mas o débito cardíaco diminui ou permanece inalterado e verifica-se elevação da resistência periférica total. A atividade reflexa vagal compensatória deprime o coração e a resistência vascular periférica aumenta na maioria dos leitos vasculares, diminuindo o fluxo sanguíneo para rins, fígado e músculo esquelético.

Os α_2-agonistas não estão correlacionados à hipotensão em cães, nos quais a pressão sanguínea se mantém dentro de limites aceitáveis. Isto reflete a grande sensibilidade de cães para os efeitos vasoconstritores de α_2-agonistas quando comparados a humanos, em que a hipotensão é o principal efeito hemodinâmico diante destes medicamentos.

Músculo liso vascular. De modo geral, a administração sistêmica de simpatomiméticos causa vasoconstrição generalizada de vasos sanguíneos, conduzindo a aumento da resistência vascular periférica e da pressão arterial. A resposta às catecolaminas, entretanto, depende do tipo de receptor adrenérgico presente. No músculo liso vascular, há predomínio de receptores α_1 ou β_2-adrenérgicos. A EP é um potente vasoconstritor em alguns leitos vasculares, pois ativa receptores α_1 em vasos de resistência (arteríolas) na pele, mucosa e rim e também nas veias. Em baixas doses, a EP relaxa o músculo liso vascular no músculo esquelético, fígado e intestino como resultado da ativação de receptores β_2. Tanto a EP como a NE causam vasoconstrição renal e mesentérica, via receptores α, e aumento da resistência vascular nestes órgãos. Em baixas doses, a EP pode causar vasodilatação discreta das artérias esplâncnicas, devido à ação em receptores β.

Músculo liso. A EP é um potente broncodilatador por atuar em receptores β_2. Atua ainda como antagonista fisiológico para diversos broncoconstritores endógenos, como histamina e serotonina. Entretanto, as ações não são restritas aos brônquios, já que esta amina é capaz de reduzir a frequência e a amplitude das contrações do trato gastrintestinal (TGI) devido à ativação de receptores α e β, além de seus efeitos relaxantes no músculo detrusor da bexiga. A atividade deste músculo em ratos é mediada pelos receptores β_3. Por outro lado, a EP contrai o músculo liso da cápsula esplâncnica e os esfíncteres do TGI e urinário, por atuar em receptores α_1. A resposta da musculatura uterina é muito variável entre as espécies e entre as fases do ciclo estral e gestacional. Assim, na gata, a EP relaxa o útero não gravídico, mas contrai o útero em prenhez avançada. Na coelha, a EP produz contração do útero gravídico ou não gravídico. A EP contrai o útero humano gravídico ou não gravídico *in vitro* por meio da interação com receptores α, enquanto em ratas esta atividade é mediada pelos receptores β_2. Durante o último mês de gravidez e no parto, a EP inibe o tônus e as contrações uterinas. Devido a este efeito adrenérgico, para retardar o trabalho de parto prematuro, são utilizados agonistas β_2 como o salbutamol ou a ritodrina. Com relação ao músculo dilatador da íris, a EP produz sua contração pela ativação de receptores α_1, causando midríase.

Efeitos metabólicos. A EP produz aumento das concentrações circulantes de glicose, ácido láctico e ácidos graxos livres. A liberação de glicose do fígado é acompanhada de efluxo de íons potássio, assim, os efeitos são hiperglicemia e um curto período de hiperpotassemia, pois estes íons são captados pelo músculo esquelético. A secreção de insulina é inibida pela ativação de receptores α_2 e fracamente estimulada pela ativação de receptores β_2. A secreção de glucagon é também aumentada pela ativação de receptores α e β das ilhotas pancreáticas. A EP eleva as concentrações de glicose e de lactato no sangue. Devido aos efeitos metabólicos, os agonistas β_2 têm sido usados ilegalmente como promotores de ganho de peso para algumas espécies animais. Neste sentido, já foi demonstrado, por meio de métodos analíticos, que há acúmulo desses agentes nos tecidos e órgãos dos animais tratados com esses agentes. Em frangos, verificou-se que o clembuterol pode ser detectado nos rins, fígado, estômago, músculos, tecido adiposo, olhos e penas, enquanto o salbutamol se concentrou principalmente nos olhos, fígado, rins e penas, e a terbutalina foi detectada em fígado, rins e penas.

Outros efeitos. Os simpatomiméticos produzem aumento da secreção de glândulas sudoríparas durante situações de estresse em seres humanos. Tanto a NE como a EP causam contração dos músculos piloeretores, por atuarem em receptores α. A liberação de histamina pelo pulmão é inibida pelas catecolaminas, efeito mediado pelos receptores beta-adrenérgicos. Ainda deve-se destacar que em relação ao sistema imune, sabe-se que os linfócitos são sensíveis aos agonistas de receptores β, os quais podem mediar a inibição da proliferação e da destruição celular induzida por linfócitos. Finalmente, os α_2-agonistas apresentam potente ação antinociceptiva em seres humanos e animais, mas como o efeito sedativo é mais pronunciado, seu uso como analgésico é limitado. Este efeito antinociceptivo contribui para a analgesia intraoperatória, uma vez que a principal indicação de α_2-agonistas é como sedativos em procedimentos cirúrgicos. Cães submetidos à anestesia

com o α_2-agonista medetomidina por via intravenosa (20 a 40 µg/kg) apresentam aumento da diurese durante duas horas, provocado por supressão da liberação do hormônio antidiurético (ADH). Curiosamente, uma dose mais elevada (80 µg/kg) por via intramuscular parece não produzir o mesmo efeito diurético, e sim outros efeitos hemodinâmicos sobre os rins e a pressão sanguínea. A fadolmidina e dexmedetomidina, também agonistas de receptores α_2, produzem satisfatória analgesia em vários tipos de dor, como neuropática e pós-operatória.

A seguir, são descritos os simpatomiméticos mais utilizados terapeuticamente e alguns dos seus principais efeitos farmacológicos.

Norepinefrina (NE). Produz efeitos associados à vasoconstrição dos leitos vasculares e aumenta as pressões sistólica e diastólica. Devido ao aumento da resistência periférica total, ocorre diminuição reflexa dos batimentos cardíacos e este efeito é mais pronunciado com a NE do que com a EP. A NE, de modo contrário à EP, não relaxa a musculatura lisa dos brônquios, além de não produzir respostas metabólicas pronunciadas como a EP o faz. Outro efeito importante é a diminuição do fluxo sanguíneo no rim, cérebro, fígado e, geralmente, na musculatura esquelética, em oposição à dilatação de vasos coronarianos.

Epinefrina (EP). Produz aumento da força de contração (efeito inotrópico positivo) pela ativação de receptores β_1 nas células do miocárdio e aumento da frequência de contração (efeito cronotrópico positivo) pela ativação das células marca-passo do nó sinoatrial. Grandes doses de EP podem causar taquicardia, sístole ventricular e fibrilação, decorrentes da ação em receptores β_1; estes efeitos são mais comuns em cardiopatas. A EP apresenta tanto ações α como β-adrenérgicas, no entanto, seu efeito final dependerá da proporção de receptores presentes no órgãoalvo. Assim, produz vasoconstrição nos vasos sanguíneos da pele, mucosas e rins, enquanto dilata vasos da musculatura esquelética. O efeito resultante é a diminuição da resistência periférica e queda da pressão diastólica. Devido ao efeito estimulante de receptores β_2-adrenérgicos produz relaxamento da musculatura brônquica, além de diminuir a congestão brônquica pela ativação de receptores alfa-adrenérgicos. Quanto aos efeitos metabólicos, a EP, ao ativar receptores beta-adrenérgicos, produz aumento dos níveis de glicose circulante, devido ao estimulo à glicogenólise no fígado e no músculo esquelético. A EP pode ainda apresentar efeito hiperglicemiante ao ativar receptores α_2 e, portanto, diminuir a secreção de insulina. O uso terapêutico mais frequente da epinefrina é no espasmo brônquico e na parada cardíaca.

Dopamina (DA). Não apresenta efeitos simpatomiméticos significativos. Produz ação inotrópica positiva no coração, por meio da ativação de receptores β_1 cardíacos e indiretamente pela liberação de NE. Produz relaxamento da musculatura lisa vascular, especificamente nas artérias renais e mesentéricas, por ativar receptores dopaminérgicos no músculo destas células. Devido à vasodilatação do leito vascular renal, a DA aumenta a taxa de filtração glomerular, a excreção de sódio e a excreção urinária. É administrada por infusão intravenosa no tratamento do choque causado pelo infarto do miocárdio, trauma ou falência renal e na insuficiência cardíaca congestiva em seres humanos.

Isoproterenol. Promove redução da resistência periférica total, resultando em redução da pressão diastólica. Como ativa receptores β_1, produz taquicardia que é resultante da ação reflexa, secundária à hipotensão. De modo semelhante à EP, a administração de isoproterenol produz relaxamento da musculatura lisa bronquiolar. Seu efeito na asma pode ser devido, em parte, a uma ação adicional que inibe a liberação de histamina e outros mediadores da inflamação produzidos por antígenos. Foi muito empregado no tratamento do broncospasmo, tendo sido substituído por medicamentos mais seletivos como o salbutamol, que produz menos efeitos colaterais. Ainda é o medicamento de escolha para tratar o bloqueio cardíaco atrioventricular.

Dobutamina. Quando comparada com o isoproterenol, a dobutamina possui efeitos inotrópicos relativamente mais proeminentes do que os efeitos cronotrópicos sobre o coração. É possível que este efeito seja decorrente, ao menos em parte, do fato de a resistência periférica ser pouco inalterada. Por outro lado, os receptores α_1 podem contribuir para o efeito inotrópico. Bradicardia associada ao uso da dobutamina em cão anestesiado já foi relatada, sendo este efeito atribuído ao reflexo de Bezold-Jarisch, um reflexo nervoso parassimpático que tem sido correlacionado com bradicardia e hipotensão em seres humanos sob efeito desta substância. É indicada para o tratamento a curto prazo da descompensação cardíaca que pode ocorrer após cirurgia cardíaca ou em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou infarto agudo do miocárdio.

Fenilefrina, metoxamina e outros. Diferem da NE por não apresentarem ação em receptores β_1; portanto, não estimulam o coração. Estes medicamentos causam aumento da resistência periférica total por causar vasoconstrição na maioria dos leitos vasculares; consequentemente, produzem diminuição reflexa vagal dos

batimentos cardíacos, efeito que pode ser antagonizado pela atropina. São menos potentes que a NE; no entanto, a duração de seus efeitos é maior em comparação com a catecolamina endógena.

A fenilefrina é frequentemente utilizada como descongestionante nasal em seres humanos. Pode ser empregada no controle da hipotensão acentuada; em associação com anestésicos locais, prolonga o efeito anestésico. Pode ainda ser usada no tratamento da taquicardia atrial paroxística e na clínica oftalmológica, como midriático.

A metoxamina pode ser empregada para restituir ou manter a pressão sanguínea durante anestesia espinal, bem como durante anestesia geral com agentes como halotano ou ciclopropano, os quais tendem a aumentar a suscetibilidade do coração a arritmias. A bradicardia reflexa produzida pela injeção de metoxamina pode ainda ser útil no tratamento da taquicardia atrial paroxística. É também disponível em preparações como vasoconstritor nasal.

Xilazina, romifidina, detomidina, medetomidina. Apresentam propriedades analgésica, sedativa e relaxante muscular de ação central (ver detalhes no *Capítulo 14*). Como produzem tranquilização dos animais, são empregadas na "contenção química", pois facilitam determinados procedimentos clínicos, diagnósticos, manejo de animais hostis e a pré-anestesia. Além de sedação e analgesia, em associação com cetamina são frequentemente usados para indução e manutenção de anestesia em algumas espécies animais, como nos ovinos, nos quais produzem satisfatória anestesia.

Clonidina. Os efeitos cardiovasculares da clonidina são hipotensão e bradicardia, resultantes da ação em autorreceptores α_2 em centros cardiovasculares no SNC. A clonidina diminui as descargas nas fibras pré-ganglionares simpáticas do nervo esplâncnico, bem como nas fibras pós-ganglionares dos nervos cardíacos. Além disto, estimula o fluxo parassimpático, o que pode contribuir para a redução da frequência cardíaca em consequência do aumento do tônus vagal. O efeito anti-hipertensivo pode ainda ser mediado pela ativação de receptores α_2 pré-sinápticos, diminuindo a liberação de NE nas terminações nervosas periféricas. Finalmente, a clonidina pode ainda diminuir as concentrações plasmáticas de renina e de aldosterona em pacientes com hipertensão.

β-metildopa. Apresenta ação vasodilatadora devido à inibição de liberação NE no SNC, além dos efeitos agonistas α_2 devido à formação do falso neurotransmissor α-metilnorepinefrina. Os medicamentos agonistas α_2 possuem como efeito principal a redução da pressão arterial, provavelmente por ação em autorreceptores, diminuindo a liberação de NE. O efeito anti-hipertensivo parece estar associado ao efeito em centros vasomotores no SNC.

Fadolmidina. Tem efeito antinociceptivo em uma variedade de modelos de dor, como dor neuropática, mecânica e visceral. Em geral, sua potência analgésica é comparável à da dexmedetomidina.

Salbutamol, salmeterol, fenoterol, formoterol, terbutalina, metaproterenol e ritodrina. Nas doses empregadas terapeuticamente atuam seletivamente em receptores β_2 e produzem broncodilatação, além do relaxamento da musculatura lisa uterina de útero gravídico. Em função do primeiro efeito, alguns medicamentos são usados por nebulização ou por dosadores de aerossol em equinos, gatos e cães. Em equinos, verificou-se que o salbutamol apresenta um discreto, mas significante aumento do desempenho em uma corrida-teste. Por outro lado, o salbutamol foi ineficaz na reversão da inflamação e do broncospasmo em um modelo experimental de asma em gatos.

A terbutalina tem sido considerada uma nova perspectiva de tratamento para parto prematuro, pois foi capaz de aumentar a resistência cervical de ratas, como consequência da redução da atividade de proteínas G induzida por receptores β_2-adrenérgicos. Quando altas doses são administradas, podem produzir taquicardia devido à ação em receptores β_1 do coração. Os agonistas β podem ser utilizados para estimular a frequência e a força de contração cardíaca. O efeito cronotrópico é útil no tratamento de emergência de determinadas arritmias, bradicardia ou choque cardíaco, enquanto o efeito inotrópico pode ser utilizado para aumentar a contratilidade do miocárdio.

Os agonistas β_2 são muito empregados para o alívio do broncospasmo e ainda no relaxamento do útero gravídico, para retardar o parto prematuro.

Clembuterol. Utilizado em Medicina Veterinária como broncodilatador, especialmente em cavalos (ver *Capítulo 26*) e como tocolítico (ver *Capítulo 31*).

Anfetamina. Apresenta efeitos predominantes no SNC, que parecem resultar da liberação de DA associada ao bloqueio da recaptura da amina em regiões límbicas. Possui propriedades simpatomiméticas típicas. A pressão arterial (sistólica e diastólica) é aumentada e pode ocorrer diminuição reflexa da frequência cardíaca. De modo semelhante aos simpatomiméticos, produz relaxamento bronquiolar. No homem, a anfetamina e seus derivados têm sido empregados no tratamento da obesidade, pois sua ação no centro da saciedade, localizado no hipotálamo lateral, produz supressão da ingestão alimentar. Tem sido utilizada no tratamento da obesidade em seres humanos, devido ao efeito anorexígeno; é ainda empregada em narcolepsia e distúrbio de atenção em crianças hiperativas.

Efedrina. Eleva a pressão sistólica e diastólica e, em geral, a frequência cardíaca não é aumentada. Produz aumento na força de contração e no débito cardíaco. No músculo liso brônquico, produz relaxamento. É utilizada para aliviar a broncoconstrição e a congestão mucosa na asma brônquica. É ainda empregada como descongestionante nasal e midriático.

Usos terapêuticos

A seguir são apresentadas as principais aplicações terapêuticas dos medicamentos simpatomiméticos descritos antes, e os medicamentos mais indicados nestas situações. O Quadro 7.6 mostra a posologia de alguns destes medicamentos.

QUADRO 7.6 Posologia de alguns medicamentos que afetam o sistema adrenérgico.

Medicamento	Espécie	Posologia
Agonistas adrenérgicos		
Dobutamina	Cão, gato	250 mg em 1 ℓ de solução glicose 5% 10 a 20 µg/kg, infusão IV, a cada min 2,5 a 10 µg/kg, infusão IV, a cada min
Dopamina	Cão, gato	40 mg em 500 mℓ de solução lactato de Ringer 2,0 a 10 µg/kg, infusão IV, a cada min
Efedrina	Gato	1,0 a 2,0 mg/kg VO, a cada 8 h, como broncodilatador
	Cão, gato	4,0 mg/kg VO, a cada 8 a 12 h, para incontinência urinária
Epinefrina (solução 1:1000)	Ruminante, suíno	0,02 a 0,03 µg/kg IV, IM, SC
	Cão, gato	20 mg/kg IV, IM, SC
Fenilefrina	Cão, gato	0,01 mg/kg IV, a cada 15 min 0,1 mg/kg IM, SC, a cada 15 min
Isoproterenol	Gato	15 a 30 mg/gato VO, a cada 4 h 10 y1g/kg IM, SC, a cada 6 h 0,1 a 0,2 mℓ/gato IV, IM, SC (solução 1:1.000)
Medetomidina	Cão, gato	0,1 mg/kg IM, SC
Terbutalina	Cão	2,5 mg/cão VO, SC, a cada 8 h
	Gato	0,625 mg/gato VO, SC, a cada 12 h

Xilazina	Bovino	0,05 a 0,33 mg/kg, IM
	Ovino	0,01 a 0,22 mg/kg, IM
	Suíno	Não recomendado
	Gato	0,1 a 1,0 mg/kg, IM, como emético 1,0 a 2,2 mg/kg IM, SC, como sedativo
	Cão	1,1 mg/kg IV ou 2,2 mg/kg, IM
Antagonistas adrenérgicos		
Ergometrina (ou ergonovina)	Vaca	1,0 a 3,0 mg
	Ovelha, cabra, porca	0,4 a 1,0 mg
Ergotamina	Cão, gato	0,02 mg/kg IM, VO, a cada 8 h
Fenoxibenzamina	Gato	2,5 mg, gradualmente aumentar a 10 mg VO, a cada 24 h
Ioimbina	Cão	0,11 mg/kg IV
	Gato	0,5 mg/kg IV
Prazosina	Cão, gato	0,5 a 2,0 mg/animal VO, a cada 8 a 12 h
Propranolol	Cão	0,2 a 1,0 mg/kg VO, a cada 8 h
	Gato	0,4 a 1,2 mg/kg VO, a cada 8 a 12 h
Tolazolina	Gato	2 mg/kg IV

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea; VO: via oral.

Arritmias. Na parada cardíaca causada por fibrilação ventricular, dissociação eletromecânica ou assistolia a reanimação cardiopulmonar pode ser realizada com a administração de EP. Esta catecolamina, além dos α-agonistas, aumenta a pressão diastólica e melhora o fluxo sanguíneo coronário. Além disto, estes últimos facilitam a preservação do fluxo sanguíneo cerebral durante a reanimação.

Hipotensão. Os simpatomiméticos são usados para produzir aumento da pressão sanguínea em alguns estados hipotensivos graves, como o choque neurogênico, resultante da anestesia espinal ou lesão da medula espinal. Como produzem aumento da pressão, os simpatomiméticos causam diminuição reflexa da frequência cardíaca e, por esta razão, podem ser usados terapeuticamente para tratar a taquicardia atrial paroxística.

Choque. O choque é uma síndrome caracterizada pela insuficiente perfusão dos tecidos, em geral, associada à hipotensão e que pode resultar no comprometimento dos órgãos. As causas incluem hipovolemia, insuficiência cardíaca (infarto do miocárdio extenso-choque cardiogênico), arritmias graves ou obstrução ao débito cardíaco (p. ex., resultante de embolia pulmonar) e disfunção circulatória periférica (devido a sepse ou anafilaxia). Nesta situação, associam-se os agonistas beta-adrenérgicos, que produzem efeitos inotrópico e cronotrópico positivos, aos agonistas alfa-adrenérgicos, que aumentam a resistência vascular periférica e a dopamina, que produz dilatação dos leitos vasculares renais e esplâncnicos, além de ativar, ainda que parcialmente, os receptores α e β.

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC). No coração em falência, as respostas mediadas pelos receptores beta-adrenérgicos são insuficientes ou atenuadas. Nesta situação, a estimulação destes receptores constitui um mecanismo compensatório fundamental para os pacientes portadores de ICC (ver *Capítulos 23* e *24*).

Hipertensão. Em seres humanos, os agonistas α_2-adrenérgicos de ação central, como a clonidina e a alfa-

metilnorepinefrina (falso neurotransmissor formado após a administração da α-metildopa), são úteis no tratamento da hipertensão.

Asma e broncospasmo. Os agonistas β_2 reduzem o tônus de vários músculos lisos; assim, devido ao relaxamento da musculatura lisa bronquiolar, são usados no tratamento do broncospasmo resultante de alergias ou inflamações.

Tocolíticos. Os agonistas β_2 são ainda utilizados para promover redução do tônus do útero gravídico, podendo, então, retardar o trabalho de parto prematuro (ver *Capítulo 31*), embora este uso seja mais frequentemente descrito em Medicina Humana.

Reações alérgicas. A EP é o medicamento de escolha para reverter as manifestações das reações de hipersensibilidade agudas e graves (p. ex., em consequência de alimentos, picada de abelha ou alergia medicamentosa). Uma injeção subcutânea de EP pode atenuar o edema de glote, a hipotensão ou o choque em pacientes com anafilaxia.

Usos oftalmológicos. Outro efeito importante dos simpatomiméticos é a contração do músculo radial da íris, causando dilatação da pupila e assim facilitando o exame oftalmológico. Também reduzem a formação do humor aquoso e, portanto, diminuem a pressão intraocular no glaucoma (para detalhes, ver *Capítulo 57*).

Contenção animal. Os agonistas α_2-adrenérgicos, como a xilazina, são muito empregados em Medicina Veterinária como analgésicos e sedativos. Devido a este último efeito, esses medicamentos têm sido utilizados isoladamente ou em associação com anestésicos em várias espécies animais. Seu uso foi relatado em cães, felinos domésticos e selvagens, lhamas, bovinos, cavalos, caprinos e ovinos (ver *Capítulos 14* e *17*). Sabe-se ainda, que estes efeitos hipnóticos ou sedativos podem ser considerados similares ao sono fisiológico.

Efeitos vasculares dos agonistas alfa-adrenérgicos. Por mimetizarem os efeitos da NE sobre o músculo liso vascular, os simpatomiméticos produzem constrição de arteríolas e veias, e por isso podem ser administrados localmente para diminuir a difusão de anestésicos locais. Também podem ser empregados para diminuir hemorragias superficiais.

Descongestionantes nasais. Os agonistas alfa-adrenérgicos são amplamente utilizados em humanos como descongestionantes nasais em pacientes portadores de rinite alérgica ou vasomotora e em pacientes com rinite aguda com infecção das vias respiratórias superiores.

Efeitos colaterais

Em altas doses os simpatomiméticos podem promover estimulação excessiva da musculatura cardíaca, produzindo taquicardia e mesmo fibrilação ventricular, podendo levar o animal a óbito. Crises hipertensivas são comuns e podem estar associadas a acidente vascular encefálico (AVE) e ruptura de aneurismas. Grandes doses de NE ou isoproterenol podem produzir isquemia e necrose do músculo cardíaco. A administração local destes medicamentos pode produzir necrose, devido à prolongada vasoconstrição local.

A seguir são apresentados os efeitos colaterais característicos de algumas destas substâncias.

Epinefrina (EP). Os principais efeitos indesejáveis são tremor, ansiedade, tensão, agitação, cefaleia pulsátil, fraqueza, vertigem, palidez, dificuldade respiratória e taquicardia. Podem ocorrer arritmias ventriculares após a administração de EP.

Norepinefrina (NE). Os efeitos adversos são semelhantes aos da EP, todavia, são menos pronunciados e menos frequentes. Os efeitos mais comuns são ansiedade, dificuldade respiratória, percepção do batimento cardíaco lento e forte, e cefaleia transitória. A superdosagem ou o uso de doses farmacológicas em indivíduos hipersensíveis, por exemplo, pacientes com hipertireoidismo, produzem hipertensão grave com cefaleia violenta, fotofobia, dor retroesternal lancinante, palidez, sudorese intensa e vômitos. O uso da NE no choque é controverso, pois pode dimiuir ainda mais a perfusão de órgãos já comprometidos. No tratamento da pressão baixa, a dose deve ser ajustada para a resposta pressora desejada.

Dopamina (DA). Antes de administrar a DA a pacientes em choque, é necessário corrigir a hipovolemia por meio de transfusão de sangue total, plasma ou expansores. Podem ocorrer náuseas, vômitos, taquicardia, dor anginosa, arritmias, cefaleias, hipertensão e vasoconstrição durante a infusão do medicamento.

Dobutamina. Em alguns pacientes a pressão arterial e a frequência cardíaca podem aumentar

significativamente durante a administração deste medicamento.

Isoproterenol. Os efeitos tóxicos e a incidência de casos fatais pelo uso deste simpatomimético em asmáticos têm sido reduzidos pela utilização de agonistas β_2 mais seletivos. Os principais efeitos colaterais são taquicardia, cefaleia e ruborização da pele.

Salbutamol, terbutalina, metaproterenol, ritodrina, clembuterol. O tremor muscular constitui o efeito adverso mais comum destes medicamentos. A taquicardia representa um efeito adverso comum a esta classe. A estimulação cardíaca ocorre principalmente devido à ativação de receptores β_1; todavia, não se sabe ao certo até que ponto o aumento da frequência cardíaca também resulta da ativação dos receptores β_2. No caso do salbutamol, que existe nas formas racêmicas, foi estudado por Reinero *et al*. (2009) na inflamacão das vias respiratórias em gatos sadios e asmáticos, mostrando que a inalacão regular das formas racêmicas e *S*-salbutamol apresenta efeitos, mas não por *R*-salbutamol. Ainda, em um caso de intoxicação por salbutamol em um cão foram descritos sinais clínicos decorrentes de hipopotassemia, como taquipneia, midríase, mucosas hiperêmicas, paresia de membros torácicos e paraplegia de membros pélvicos (McCown *et al*., 2008). Foi demonstrado que, em bovinos, o tratamento com clembuterol altera parâmetros de coagulação (TP, tempo de trombina; e TTP, tempo de protrombina), aumentando riscos de hemorragias em quaquer tipo de trauma. O clembuterol, legalmente permitido para uso em animais, foi banido do uso humano nos EUA por causa de sérios efeitos colaterais.

Fenilefrina e metoxamina. Devido ao aumento da resistência vascular periférica, estes simpatomiméticos podem provocar bradicardia reflexa.

Clonidina. Os principais efeitos indesejáveis na espécie humana são sedação e boca seca.

Xilazina e medetomidina. Em pequenos animais, os α_2-agonistas induzem êmese por estímulo da zona deflagradora quimiorreceptora. A xilazina induz vômito na fase inicial da sedação em aproximadamente 50% dos cães e 90% dos gatos, enquanto com a medetomidina os índices são menores em cães, cerca de 8 a 20%. De maneira mais pronunciada a xilazina, mas também a medetomidina, aumentam a diurese em várias espécies, como em cães, gatos, ratos e camundongos. Hipoxemia pode ocorrer em algumas espécies, como em ovinos, nos quais a gravidade depende da raça e de fatores individuais. Reações mais grave ocorrem após injeção intravenosa e durante anestesia geral. Devido a este risco, injeções intravenosas rápidas de α_2-agonistas sem suplementação de oxigênio devem ser evitadas. Alguns α_2-agonistas, como dexmedetomidina e ST-91, têm sido relacionados com a formação de edema pulmonar em várias espécies, como ruminantes e felinos.

Anfetamina. Em doses altas pode promover estimulação excessiva do SNC, levando a surtos psicóticos, denominados “psicose anfetamínica”. Os efeitos centrais incluem agitação, vertigem, tremor, reflexos hiperativos, loquacidade, tensão nervosa, irritabilidade, fraqueza, insônia, febre e euforia. Os efeitos gastrintestinais incluem boca seca, gosto metálico, anorexia, naúseas, vômitos, diarreia e cólicas intestinais. A intoxicação fatal resulta em convulsões e coma, sendo a ocorrência de hemorragias cerebrais o principal achado patológico.

ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS OU SIMPATOLÍTICOS

Os medicamentos antagonistas adrenérgicos ou simpatolíticos produzem seus efeitos antagonizando as ações do SNA simpático. Estes medicamentos podem ser classificados de acordo com o tipo de receptor em que exercem suas ações, ou seja, antagonistas alfa e antagonistas beta-adrenérgicos.

Os antagonistas adrenérgicos têm a capacidade de reduzir a atividade nervosa simpática, por meio da inibição da interação de NE, EP e outros medicamentos simpatomiméticos com os receptores adrenérgicos. Quase todos esses agentes são antagonistas competitivos em suas interações com os receptores alfa e beta-adrenérgicos; uma exceção é a fenoxibenzamina, um antagonista irreversível que se liga aos receptores alfa-adrenérgicos através de ligação covalente.

O conhecimento prévio do sistema nervoso autônomo (SNA) e dos receptores adrenérgicos é fundamental para a compreensão das ações, dos efeitos farmacológicos e das aplicações clínicas dessa classe de medicamentos.

Classificação

Antagonistas alfa-adrenérgicos

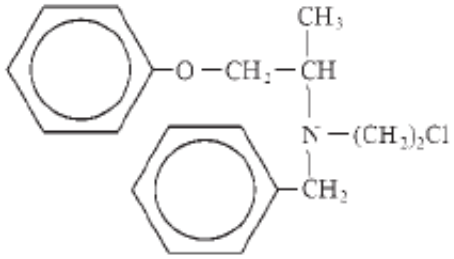
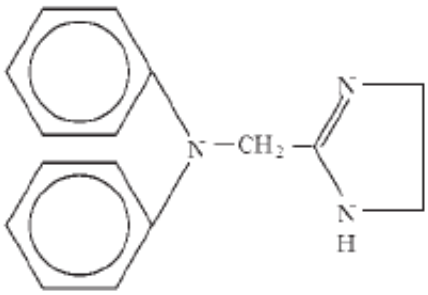
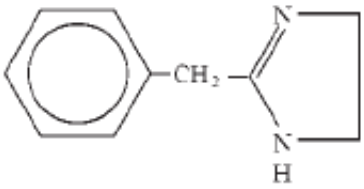
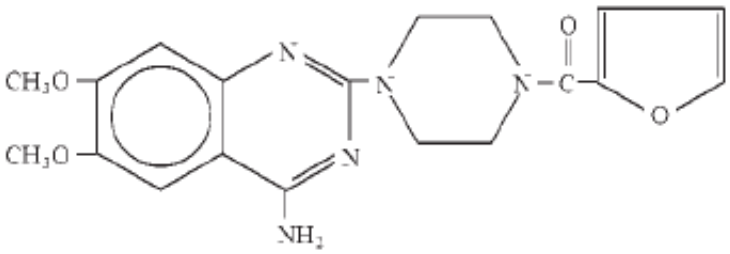
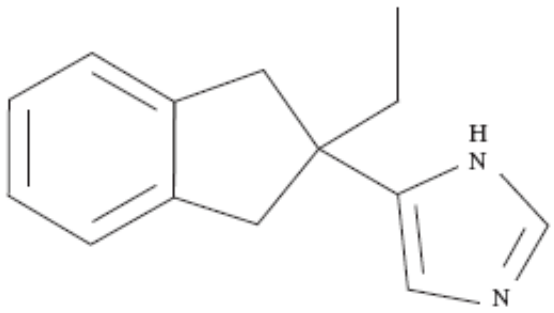
São classificados como antagonistas alfa-adrenérgicos todos os medicamentos que possuem afinidade por estes receptores, mas que não têm a capacidade de ativá-los. Podem ainda ser subdivididos em antagonistas α_1 e α_2. O Quadro 7.7 apresenta alguns dos principais agentes desta classe.

Fenoxibenzamina e dibenamina. São classificadas como haloalquilaminas, sendo a fenoxibenzamina o agente mais utilizado. A estrutura química consiste em um nitrogênio terciário, ao qual se liga uma cadeia alquilamino-β-halogenada.

Fentolamina e tolazolina. São representantes do grupo das imidazolinas. São antagonistas alfa-adrenérgicos competitivos e possuem afinidade semelhante pelos receptores α_1 e α_2. A tolazolina é menos potente que a fentolamina.

Derivados do *ergot*. O *ergot* é o produto de um fungo (*Claviceps purpurea*) que cresce no centeio e em outros cereais, sendo o centeio o mais suscetível. O fungo pode ser encontrado em plantações de cereais na América do Norte e na Europa. Todos os alcaloides do *ergot* podem ser considerados derivados do composto tetracíclico 6-metilergonina. Os alcaloides naturais de interesse terapêutico são os derivados amida do ácido lisérgico. No início do século 20, obteve-se o primeiro preparado farmacologicamente ativo que foi denominado ergotoxina (sabe-se agora que é uma mistura de quatro alcaloides: ergocornina, ergocristina, α-ergocriptina e β-ergocriptina). A ergotamina, o primeiro alcaloide purificado do *ergot*, foi obtida em 1920. Moir, em 1932, descreveu um princípio "uterotônico hidrossolúvel do *ergot*", posteriormente denominado ergonovina, também chamada de ergometrina. Após essas descobertas, foram preparados inúmeros derivados semissintéticos, com propriedades diferentes daquelas dos alcaloides que lhes deram origem, dentre os quais destacam-se di-hidroergotamina, di-hidroergocristina, bromocriptina e metergolina.

QUADRO 7.7 Antagonistas alfa-adrenérgicos.

Fenoxibenzamina	
Fentolamina	
Tolazolina	
Prazosina	
Atipamezol	

Antagonistas α_1-adrenérgicos

Prazosina. É o protótipo de uma família de agentes que contêm um núcleo de piperazinil quinazolina. Tem grande afinidade pelos receptores α_1, cerca de 1.000 vezes maior que aquela pelos receptores α_2.

Tansolusina. É um antagonista α_{1A}, mas o efeito hipotensor é menor quando comparado ao da prazosina.

Outros. Terazozina, doxazosina, trimazosina. São análogos estruturais da prazosina e são antagonistas α_1 muito seletivos.

Antagonistas α_2-adrenérgicos

Ioimbina. É um alcaloide indolalquilamínico que apresenta atividade antagonista competitiva seletiva para os receptores α_2. Foi muito utilizado devido aos seus "efeitos afrodisíacos" em seres humanos. A ioimbina também atua como antagonistada 5-HT.

Atipamezol. Tem a maior seletividade para α_2 dentre os medicamentos disponíveis em Medicina Veterinária

(8.500:1), sendo o medicamento de eleição para a reversão dos efeitos da medetomidina.

Idazoxam e tolazolina. Também são antagonistas de receptores α_2, sendo o idazoxam portador de maior especificidade entre os receptores α_2 e α_1 do que a tolazolina. Em escala, a especifidade reversora α_2/ α_1 pode ser assim colocada para as substâncias antagonistas: atipamezol > idazoxam > ioimbina > tolazolina.

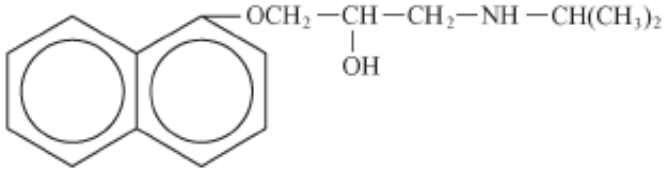
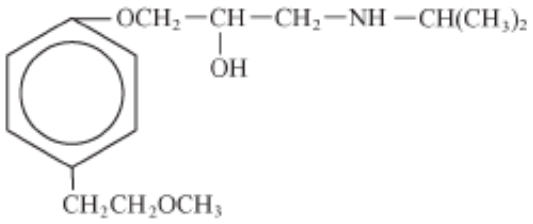
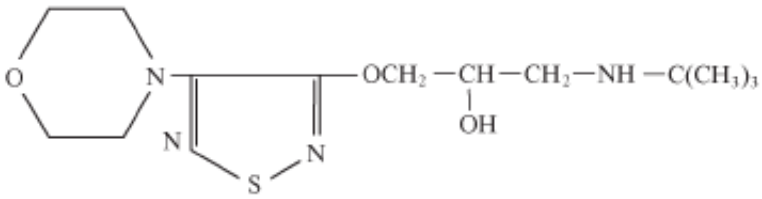
Antagonistas beta-adrenérgicos

Os antagonistas adrenérgicos apresentam tanto semelhança estrutural como perfil farmacológico similar ao propranolol. O Quadro 7.8 apresenta os principais antagonistas β empregados na clínica médica. As semelhanças estruturais entre agonistas e antagonistas que atuam nos receptores β são mais evidentes do que aquelas entre agonistas e antagonistas α. Assim, a substituição de um grupo isopropil ou de outro substituinte volumoso no nitrogênio do grupamento amino favorece a interação com os receptores beta-adrenérgicos.

Propranolol. É o primeiro de uma série de antagonistas homólogos que possuem em sua estrutura uma ponte oximetileno entre a etanolamina e o anel. Este betabloqueador pouco seletivo foi o medicamento de escolha para o tratamento da cardiomiopatia hipertrófica em gatos. Ainda nesta espécie, o propranolol foi empregado para atenuar os sinais de hipertireoidismo antes da tireoidectomia.

Metoprolol, atenolol, esmolol, nebivolol, bisoprolol. São bloqueadores mais seletivos para receptores β_1, por isso são denominados de cardiosseletivos. Ressalte-se que o nebivolol possui ainda efeito vasodilatador devido à liberação de óxido nítrico (NO).

QUADRO 7.8 Antagonistas beta-adrenérgicos.

Propranolol	
Metoprolol	
Timolol	

Nadolol. É considerado um antagonista β não seletivo; não atravessa a barreira hematencefálica devido à sua baixa lipossolublidade. Apresenta meia-vida de 10 a 20 h.

Timolol. Também é considerado um antagonista β não seletivo.

Labetalol. Atua como antagonista de receptores tanto α como β; é cerca de 5 a 18 vezes menos potente que o propranolol no que se refere à afinidade em receptores β e 2 a 7 vezes menos potente que a fentolamina em receptores α.

Pindolol, carteolol, pembutolol. São antagonistas β não seletivos; apresentam ainda propriedades agonistas parciais ou atividade simpatomimética intrínseca. O pindolol é considerado um agente de curta duração, enquanto os demais são considerados de longa duração.

Carvedilol. É considerado um betabloqueador não seletivo de terceira geração. Possui ainda efeito antagonista α_1, além de apresentar efeito antioxidante.

Farmacocinética

Antagonistas alfa-adrenérgicos

As haloalquilaminas e as imidazolinas são efetivas tanto por via oral como intravenosa, todavia, somente cerca de 20 a 30% desses agentes são absorvidos no TGI.

Os efeitos da fenoxibenzamina e da dibenamina são prolongados mesmo após administração intravenosa. Estes agentes podem ser convertidos em intermediários ativos, os quais, então, exercem efeitos α-bloqueadores. A meia-vida da fenoxibenzamina é provavelmente inferior a 24 h. Todavia, como o medicamento inativa os receptores alfa-adrenérgicos, a duração de seu efeito depende não somente de sua presença, mas também da taxa de síntese dos receptores alfa-adrenérgicos.

Níveis sanguíneos efetivos de tolazolina podem ser obtidos após administração oral, pois este medicamento é fracamente absorvido no TGI e é rapidamente excretado pelo rim.

A biodisponibilidade da fentolamina é 30% menor, quando administrada por via oral em comparação à administração intravenosa. As propriedades farmacocinéticas são pouco conhecidas, embora a fentolamina seja extensamente biotransformada.

A administração oral de ergotamina resulta em baixos níveis sanguíneos devido ao metabolismo de primeira passagem. Possui meia-vida plasmática de aproximadamente 2 h. É biotransformada no fígado e 90% dos metabólitos são excretados na bile.

O antagonista α_1 prazosina é bem absorvido após administração oral e apresenta biodisponibilidade aproximada de 50 a 70%. A meia-vida ($t_{1/2}$) da prazosina é de aproximadamente 3 h e a duração de efeitos varia de 4 a 6 h. O medicamento liga-se fortemente às proteínas plasmáticas. É biotransformado no fígado e apenas uma pequena parcela da prazosina inalterada é excretada na urina.

Com relação aos análogos da prazosina, como a terazozina e a doxazosina, sabe-se que diferem da prazosina principalmente quanto à farmacocinética, pois a meia-vida da terazosina é cerca de 12 h, enquanto a da doxazosina varia de 10 a 20 h. A trimazosina difere principalmente quanto à potência, pois as doses terapêuticas são de 10 a 50 vezes maiores que as da prazosina; sua meia-vida é semelhante à da prazosina.

Antagonistas beta-adrenérgicos

Praticamente todos os antagonistas β-adrenérgicos possuem perfil farmacológico similar ao propranolol; podem ser administrados por via oral ou intravenosa, entretanto, são mais utilizados por via oral. São bem absorvidos pelo TGI. Concentrações plasmáticas efetivas são alcançadas em cerca de 1 h após a administração. O propranolol é altamente lipofílico e sofre absorção quase completa após administração oral. Entretanto, grande parcela do medicamento administrado é biotransformado pelo fígado durante sua primeira passagem pela circulação porta, e somente 25% atingem a circulação sistêmica. A meia-vida do propranolol é de aproximadamente 3 h. Este medicamento liga-se extensamente às proteínas plasmáticas, aproximadamente 90%; tende a se concentrar em pulmões, cérebro, fígado, rins e coração. O fígado é o principal órgão envolvido na biotransformação do propranolol, enquanto a os rins representam a principal via de excreção. As principais diferenças farmacocinéticas entre o propranolol e os demais agentes são devidas às variações na meia-vida plasmática, por exemplo, a meia-vida do nadolol é de aproximadamente 20 h, enquanto a dos agentes timolol, esmolol, metoprolol e pindolol varia de 3 a 4 h.

Mecanismo de ação

Antagonistas alfa-adrenérgicos

Dentre estes agentes encontram-se medicamentos de ação específica em subtipos de receptores alfa ou que atuam em ambos, ou seja, α_1 e α_2.

Fenoxibenzamina. Se liga aos receptores α por meio de ligação covalente. Desta forma, produz um bloqueio irreversível destes receptores. O bloqueio não pode ser revertido mesmo com o aumento do agonista.

Fentolamina e tolazolina. A fentolamina é um antagonista reversível de receptores α; produz um bloqueio competitivo. A tolazolina é um composto correlato, embora menos potente.

Alcaloides do *ergot*. Os efeitos de todos os alcaloides do *ergot* parecem resultar de suas ações como agonistas ou antagonistas parciais nos receptores adrenérgicos, dopaminérgicos e serotoninérgicos.

Ergotamina. É um agonista e antagonista parcial de receptores alfa-adrenérgicos e serotoninérgicos.

Di-hidroergotamina. Agonista parcial alfa-adrenérgico e antagonista em vasos sanguíneos, em vários músculos lisos e nos SNA e SNC.

Ergometrina. Também denominada ergonovina, atua como agonista parcial dos receptores alfa-adrenérgicos nos vasos sanguíneos; possui pequena ação como antagonista. Atua de modo semelhante em receptores serotoninérgicos.

Prazosina. É um antagonista relativamente seletivo para os receptores α_1.

Tansolusina. É um antagonista dos receptores α_{1A}, possui seletividade para a bexiga e provoca menor hipotensão em comparação ao prazosina.

Outros antagonistas α_1. Terazosina, doxazosina, trimazosina. São análogos estruturais do prazosina e são antagonistas α_1 muito seletivos.

Ioimbina e atipamezol. Atuam como antagonistas α_2. Devido a este efeito, são usados como reversores de tranquilizações e anestesias onde se empregou um α_2-agonista.

Antagonistas beta-adrenérgicos

Os antagonistas beta-adrenérgicos são ainda subdivididos em duas classes. Devido à presença de receptores *β_1 no coração e à presença de receptores β_2 na musculatura lisa vascular e pulmonar, os antagonistas β_1 são frequentemente conhecidos como bloqueadores cardiosseletivos. O propranolol é considerado um antagonista puro, pois não possui a capacidade de ativar os receptores beta-adrenérgicos. Diversos bloqueadores beta, como pindolol e acebutolol, ativam parcialmente esses receptores na ausência de catecolaminas; todavia, as atividades intrínsecas desses medicamentos são muito menores que as de um agonista parcial, como o isoproterenol.*

Propranolol. É um potente antagonista de receptores β_1 e β_2-adrenérgicos. O propranolol apresenta ainda ação estabilizante da membrana (ação anestésica local) independente de suas propriedades betabloqueadoras.

Metoprolol, atenolol, esmolol, nebivolol, bisoprolol. São antagonistas relativamente seletivos para os receptores β_1.

Nadolol. É considerado um bloqueador não seletivo para os receptores β; como é pouco lipossolúvel, não exerce efeitos centrais como o propranolol. É um agente de longa duração em comparação com os betabloqueadores.

Timolol, carvedilol e carteolol. Também são considerados betabloqueadores não seletivos.

Labetalol. É um antagonista α_1, β_1 e β_2. É o principal antagonista com ações alfa e betabloqueadoras. Apresenta atividade simpatomimética como agonista parcial, em receptores β_2.

Alprenolol, oxprenolol. Em condições de repouso produzem aumento da frequência cardíca; entretanto, antagonizam a taquicardia devido à estimulação simpática.

Pindolol, carteolol, pembutolol. São antagonistas beta-adrenérgicos não seletivos e apresentam propriedades agonistas parciais (atividade simpatomimética intrínseca).

Outros betabloqueadores. Levobunolol, bupranolol, bopindolol, mepindolol, labetolol, pindolol, acebutolol, oxprenolol e sotalol (considerado um antiarrítmico de classe III; *Capítulo 24*).

Efeitos farmacológicos

Antagonistas alfa-adrenérgicos

Os alfa-bloqueadores têm sido usados com sucesso na redução da vasoconstrição, no tratamento do vasospasmo, na hipertensão, no feocromocitoma e na isquemia visceral, devido ao choque circulatório. São bastante empregados na espécie humana, entretanto, em Medicina Veterinária têm uso limitado.

O bloqueio dos receptores α_1-adrenérgicos inibe a vasoconstrição induzida pelas catecolaminas endógenas ou quando da adminsitração de medicamentos simpatomiméticos; pode ocorrer vasodilatação em vasos de

resistência arteriolares e em veias. O resultado consiste em queda da pressão arterial, devido à menor resistência periférica. Para a maioria dos antagonistas alfa-adrenérgicos, a queda da pressão arterial é contrabalançada por reflexos barorreceptores que produzem aumento de frequência e débito cardíacos. Esses reflexos são exagerados se o antagonista também bloquear os receptores α_2 nas terminações nervosas simpáticas periféricas, resultando em maior liberação de NE e estimulação aumentada dos receptores β_1 no coração e nas células justaglomerulares.

Os receptores α_2-adrenérgicos atuam na regulação da atividade do sistema nervoso simpático, tanto em nível autonômico como central. Quando ativados, inibem a liberação de NE das terminações simpáticas periféricas. Deste modo, o bloqueio destes receptores por antagonistas seletivos, como a ioimbina, pode aumentar o fluxo simpático e potencializar a liberação de NE das terminações nervosas, resultando na ativação de receptores α_1 e β_1 no coração e na musculatura lisa vascular periférica, com consequente elevação da pressão arterial. Apesar de certos leitos vasculares apresentarem receptores α_2 e sua ativação poder promover a contração da musculatura lisa, acredita-se que estes receptores sejam estimulados preferencialmente pelas catecolaminas circulantes. Por outro lado, foi demonstrado que em outros leitos vasculares os receptores α_2 promovem a vasodilatação ao estimular a liberação de óxido nítrico. Desta forma, o papel fisiológico dos receptores α_2 na regulação do fluxo sanguíneo no interior de diversos leitos vasculares permanece incerto.

Fenoxibenzamina. As haloalquilaminas apresentam outras ações além de suas propriedades alfa-bloqueadoras: podem alquilar outros receptores e enzimas, podem ainda bloquear receptores da histamina, serotonina, acetilcolina (muscarínicos), além de inibirem as colinesterases. A inibição de receptores α_2 pré-sinápticos resulta em aumento da liberação de NE, acarretando aumento da frequência cardíaca, aumento da força de contração e aumento do débito cardíaco. Pode, ainda, inibir a captação neuronal e extraneuronal de aminas biogênicas. Inibe as contrações da musculatura lisa de baço, ureter e do músculo radial da íris. O efeito mais importante da fenoxibenzamina é o antagonismo da contração do músculo liso vascular, devido à ação em receptores α_1; produz vasodilatação sempre que os vasos estejam contraídos, como resultado da estimulação simpática. A fenoxibenzamina reduz a pressão arterial, por diminuir a resistência sistêmica e pulmonar.

Tolazolina, fentolamina. Essas substâncias apresentam outras ações importantes sobre a musculatura cardíaca e lisa, incluindo estimulação cardíaca, do TGI, da secreção gástrica e vasodilatação periférica. A fentolamina é um agente bloqueador alfa-adrenérgico consideravelmente mais potente que a tolazolina, e seus outros efeitos são menos proeminentes.

Alcaloides do *ergot*. Todos os alcaloides naturais do *ergot* provocam elevação significativa da pressão arterial, em consequência da vasoconstrição periférica, que é mais pronunciada nos vasos pós-capilares do que nos pré-capilares. Assim, a di-hidroergotamina é um vasoconstritor eficaz, enquanto ergotamina, ergonovina e outros desses alcaloides podem produzir vasoconstrição coronariana. Em geral, estes compostos produzem, ainda, bradicardia, mesmo quando a pressão sanguínea não está elevada devido ao aumento da atividade vagal ou ainda depressão direta do miocárdio.

Prazosina. Diminui a pressão arterial sem produzir taquicardia, devido ao bloqueio de receptores α_1 nas arteríolas e veias. A prazosina reduz o tônus vascular, tanto nos vasos de resistência quanto nos de capacitância. Este fenômeno associa-se a redução no retorno venoso e no débito cardíaco.

Ioimbina. Ao antagonizar os autorreceptores α_2, induz ao aumento da liberação de NE, apresentando, portanto, efeitos simpatomiméticos. Produz aumento dos reflexos envolvidos na ejaculação, explicando, assim, seus "efeitos afrodisíacos". Apresenta ainda, atividade anestésica local.

Antagonistas beta-adrenérgicos

Em pacientes normotensos, a administração de antagonistas beta-adrenérgicos não produz efeitos na redução da pressão arterial. Todavia, em pacientes hipertensos, esses medicamentos diminuem significativamente a pressão arterial. As ações destes medicamentos na pressão arterial são complexas. Após administração aguda, a pressão arterial se altera levemente. Isto ocorre devido ao aumento compensatório reflexo da resistência vascular periférica que resulta da diminuição induzida por betabloqueadores no débito cardíaco. A administração prolongada destes agentes resulta em redução da pressão sanguínea, favorecendo sua utilização no tratamento da hipertensão primária. Este efeito na redução da pressão sanguínea não é totalmente compreendido, provavelmente resulta de diversas ações, incluindo a diminuição da liberação de renina das células

justaglomerulares, além da diminuição do fluxo coronariano. Após a administração de betabloqueadores, ocorre redução do fluxo coronariano; somam-se a este efeito os efeitos cronotrópicos e inotrópicos negativos produzidos por estes medicamentos.

As catecolaminas exercem efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos, e os medicamentos betabloqueadores diminuem tanto a frequência como a contratilidade do miocárdio. Durante a estimulação basal dos receptores β, este efeito é pouco intenso. Por outro lado, quando o sistema nervoso simpático é estimulado, como durante o exercício ou o estresse, os antagonistas beta-adrenérgicos atenuam a elevação esperada na frequência cardíaca. A administração a curto prazo desses medicamentos diminui o débito cardíaco; a resistência periférica aumenta em consequência do bloqueio dos receptores β_2 vasculares e dos reflexos simpáticos compensatórios que ativam os receptores alfa-adrenérgicos vasculares. Durante a administração prolongada de antagonistas β, a resistência periférica total retorna a seus valores iniciais. Esses medicamentos reduzem ainda a frequência sinusal, diminuem a taxa espontânea de despolarização de marca-passos ectópicos, retardam a condução nos átrios e no nó atrioventricular (AV) e aumentam o período refratário funcional do nó AV.

A musculatura lisa bronquiolar é bloqueada pela administração de antagonistas não seletivos, como o propranolol. Em geral, o bloqueio de receptores β_2 tem um efeito imperceptível em indivíduos normais. Todavia, em pacientes com asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica, este bloqueio pode resultar em broncoconstrição potencialmente fatal.

Os antagonistas beta-adrenérgicos alteram o metabolismo de carboidratos e lipídios. As catecolaminas produzem glicogenólise e mobilizam a glicose em resposta à hipoglicemia. Os antagonistas β não seletivos podem afetar a recuperação da hipoglicemia em diabéticos dependentes de insulina. Esses medicamentos mascaram a taquicardia tipicamente observada na hipoglicemia, impedindo a percepção deste sinal.

Em seres humanos, a administração dos betabloqueadores causa fadiga, provavelmente devido à redução do débito cardíaco e da perfusão muscular durante o exercício. Além disso, produzem ainda extremidades frias devido ao bloqueio dos receptores β nos vasos sanguíneos cutâneos.

Os medicamentos β-adrenérgicos podem diminuir os sintomas periféricos da ansiedade em seres humanos, como a taquicardia, o tremor e a sudorese em situações de estresse.

Usos terapêuticos

Antagonistas alfa-adrenérgicos

Os antagonistas α_1-adrenérgicos, como a prazosina, têm sido utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, principalmente em Medicina Humana, devido aos seus efeitos dilatadores das artérias e veias, com consequente redução da pré-carga e pós-carga. Isto aumenta o débito cardíaco e reduz a congestão pulmonar.

Na hiperplasia prostática benigna, os receptores α_1 existentes no trígono da bexiga e uretra contribuem para a resistência ao fluxo de urina. A prazosina diminui esta resistência em alguns pacientes com comprometimento do esvaziamento vesical produzido por obstrução prostática. A fenoxibenzamina mostra-se também eficaz no tratamento da obstrução prostática benigna, embora a cirurgia continue sendo o tratamento definitivo.

Fenoxibenzamina. Pelo fato de bloquear a vasoconstrição, este agente é usado em espasmos vasculares, para reduzir a pressão arterial em casos de feocromocitoma e em arritmias produzidas pelos anestésicos gerais (ciclopropano). Este uso baseia-se no fato de que as arritmias são devidas a efeitos reflexos da estimulação de receptores α pelas catecolaminas circulantes liberadas pela medula adrenal.

Fentolamina. É utilizada a curto prazo no controle da hipertensão em pacientes com feocromocitoma.

Tolazolina. Tem sido utilizada no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido e como auxiliar na visualização de vasos periféricos distais durante a arteriografia. Este antagonista tem sido utilizado em Medicina Veterinária para reverter os efeitos depressor e cardiovascular dos agonistas α_2 (detomidina, xilazina).

Derivados do *ergot*. A ergotamina é usada na enxaqueca devido à vasoconstrição em receptores α_1 no SNC. A di-hidroergotamina apresenta efeito vasoconstritor mais brando, e pode ser usado na enxaqueca. Apresenta ainda atividade ocitócica. Finalmente, a ergometrina, que possui efeitos ocitócicos predominantes, é

recomendada na hemorragia pós-parto (ver *Capítulo 31*).

Prazosina. A prazosina e seus análogos têm sido empregados com êxito no tratamento da hipertensão sistêmica primária.

Ioimbina e atipamezol. Por antagonizarem os receptores α_2-adrenérgicos são indicados para a reversão da sedação ou anestesia produzida por agonistas destes receptores. Em uma dose 4 a 6 vezes maiores do que a dose usada de medetomidina, o atipamezol via intramuscular antagonizou de modo eficiente os efeitos do agonista, promovendo a recuperação dentro de 3 a 7 min. Em caprinos, 100 mg/kg de atipamezol, por via intravenosa, promoveram a recuperação da anestesia induzida com medetomidina (20 mg/kg, via intravenosa), em cerca de 86 + 24 s. Foi relatado também que a ioimbina efetivamente antagonizou, dentro de 10 min, a anestesia induzida com cetamina e xilazina em grandes felinos asiáticos (leopardos, leoes e tigres), sem efeitos adversos perceptíveis.

Antagonistas beta-adrenérgicos

Os antagonistas adrenérgicos exercem efeitos simpatolíticos sobre a musculatura lisa vascular, portanto, são muito utilizados no tratamento da hipertensão essencial, em emergências hipertensivas e no tratamento da angina. São ainda utilizados no tratamento do infarto agudo do miocárdio e na prevenção de recidivas, diminuindo a taxa de mortalidade nesses pacientes. Os betabloqueadores são também empregados no controle dos sinais e sintomas cardiovasculares do hipertireoidismo.

Como reduzem os efeitos da NE e da EP no músculo cardíaco, estes medicamentos são empregados no tratamento das arritmias cardíacas, angina e outros distúrbios cardiológicos, como no tratamento do período pós-infarto do miocárdio.

Também são empregados no tratamento do glaucoma e em alguns sintomas de ansiedade em seres humanos.

Os betabloqueadores são amplamente utilizados nos animais domésticos para reduzir o trabalho cardíaco em cardiomiopatias obstrutivas, na diminuição do consumo de oxigênio pelo miocárdio. Em seres humanos sãoutilizados no período pós-infarto. Pelo bloqueio de receptores β_1 cardíacos estes medicamentos diminuem os efeitos inotrópicos, cronotrópicos e arritmogênicos das catecolaminas endógenas. O atenolol, por exemplo, é indicado para controlar hipertensão em gatos com hipertireoidismo, em associação com outros agentes anti-hipertensivos, como anlodipino e inibidores da enzima conversora de angiotensina (para detalhes, veja *Capítulo 23*).

Os betabloqueadores são frequentemente usados para diminuir a condução atrioventricular e no controle das arritmias atrial e ventricular induzidas por intoxicação digitálica.

Glaucoma. Os betabloqueadores podem ser usados topicamente para reduzir a pressão intraocular em pacientes com glaucoma de ângulo aberto. Este efeito deve ser mediado pela diminuição do humor aquoso. O timolol é o agente betabloqueador que apresenta melhores resultados no tratamento do glaucoma; também é administrado oralmente para o tratamento da hipertensão e angina. Atualmente, são comercializadas soluções oftálmicas compostas por timolol 0,5% e travoprosta 0,004% em associação, sendo este um análogo de prostaglandina.

Ansiedade. Em seres humanos, o uso dos betabloqueadores tem sido recomendado para diminuir os efeitos da ansiedade no SNA, como sudorese, tremor e taquicardia.

Cardiovasculopatias. O propranolol é utilizado no controle de arritmias, angina e hipertensão essencial. Em cães, tem sido prescrito para o tratamento da taquicardia supraventricular induzida por digitálicos, taquicardia idiopática e taquicardia supraventricular. É o medicamento de escolha para o tratamento da cardiomiopatia hipertrófica em cães e gatos e no manejo pré-cirúrgico em gatos hipertireóideos.

Efeitos colaterais

Antagonistas alfa-adrenérgicos

O mais importante efeito colateral dos antagonistas alfa-adrenérgicos está relacionado à diminuição do tônus simpático em receptores α. Estes efeitos incluem hipotensão ortostática, taquicardia (não ocorre com a

prazosina), inibição da ejaculação e congestão nasal. Alguns destes efeitos não são devidos ao bloqueio de receptores α, mas sim à ação em outros receptores. A fenoxibenzamina atua no SNC e produz náuseas, vômitos, sedação e fraqueza, além do aumento da motilidade do TGI, causando dor abdominal e diarreia. A fentolamina não deve ser usada em pacientes com arteriopatia coronária ou úlcera péptica. A prazosina e seus congêneres produzem o denominado fenômeno de primeira dose, pois podem ocorrer hipotensão postural acentuada e síncope dentro de 30 a 90 min após a administração da dose inicial. Com relação aos alcaloides do *ergot*, no homem a dose de di-hidroergotoxina é limitada devido à ocorrência de naúseas e vômitos. A administração prolongada dos alcaloides naturais pode causar insuficiência vascular, incluindo isquemia do miocárdio e grangrena das extremidades. O antagonismo de α_2-agonistas com α_2-antagonistas tem sido associado a fatalidades em ovinos e bovinos, toxicose em lhama e estresse em cavalos, além de hipotensão, taquicardia, excitabilidade e remoção da analgesia induzida pelos α_2-agonistas em pequenos animais. Em animais com nocicepção constante o atipamezol aumenta a resposta relacionada com a dor, devido ao bloqueio do *feedback* noradrenérgico da inibição da dor. Alguns autores relatam que a ioimbina aumenta o risco de taquicardia durante isquemia aguda, provavelmente por meio do antagonismo de receptores α_2 pós-juncionais em fibras de Purkinje.

Antagonistas beta-adrenérgicos

O bloqueio beta-adrenérgico pode causar insuficiência cardíaca congestiva ou exacerbá-la em pacientes com insuficiência compensada, infarto agudo do miocárdio ou cardiomegalia. A bradicardia é uma resposta decorrente do bloqueio de receptores β; em pacientes com defeitos de condução atrioventricular parciais ou completos, os antagonistas β podem causar bradiarritmias potencialmente fatais.

A retirada abrupta do propranolol em pacientes tratados prolongadamente com este medicamento pode causar “sintomas da retirada” como angina, taquicardia e arritmias; pode ainda ocorrer hipertensão de rebote em pacientes hipertensos quando a terapia é descontinuada. Estes sintomas da retirada provavelmente resultam da supersensibilidade de receptores beta-adrenérgicos (supersensibilidade por desuso). Estes sintomas podem ser evitados pela redução gradual do medicamento.

O bloqueio de receptores β_2 provocado pelo propranolol e congêneres produz inibição do efeito broncodilatador do tônus simpático, levando a broncoconstrição intensa. Este efeito é proeminente durante episódios de reação alérgica e asma brônquica. Deste modo, bloqueadores não seletivos β_1 e β_2 são contraindicados em pacientes asmáticos.

Como discutido anteriormente, o bloqueio beta-adrenérgico diminui a percepção dos sintomas da hipoglicemia em pacientes diabéticos, sendo mais apropriado nesses pacientes o uso de agentes β_1 seletivos.

Por fim, os efeitos dos antagonistas beta-adrenérgicos relacionados com o SNC incluem fadiga, transtornos do sono (insônia e pesadelos) e depressão.

BIBLIOGRAFIA

Ahlquist, R.P. A study of the adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol*., v. 153, p. 586-600, 1948.

Alexander, S.P.H.; Peters, J.A. Receptors & ion channel nomenclatures supplement. *Trends in Pharmacol. Sci*., Eighth Edition, Compiled in association with the IUPHAR, p. 1-83, 1997.

Amarpal, V.S.; Kinjavdekar, P.; Aithal, H.P.; Pratap, K. Medetomidine with ketamine and bupivacaine for epidural analgesia en buffaloes. *Veterinary Research Communications*, v. 29, p. 1-18, 2005.

Ansah, O.B.; Pertovaara, A. Peripheral suppression of arthritic pain by intraarticular fadolmidine, an alpha-2-adrenoceptor agonist, in the Rat. *Anesth Analg*. v. 105, p. 245-50, 2007.

Bailey, J.; Colahan, P.; Kubilis, P.; Pablo, L. Effect of inhaled beta 2 adrenoceptor agonist, albuterol sulphate, on performance of horses. *Equine Vet. J. Suppl*. v. 30, p. 575-580, 1999.

Berlan, M.; Monstastruc, J.L.; Lafontan, M. Pharmacological prospects for α_2 adrenoceptors antagonist therapy. *Trends in pharmacological sciences*, v. 13, p. 277-282, 1992.

Bouvier, M.; Hausdorff, W.P.; DeBlasi, A.; O’Dowd, B.F.; Kobilka, B.K.; Caron, M.G. & Lefkowitz, R. J. Mutations of beta 2 adrenergic receptor which remove phosphorylation sites delay the onset of agonist promoted desensitization. *Natur*e, v.

333, p. 370-372, 1988.

Casbeer, H.C.; Knych, H.K. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of tolazoline following intravenous administration to horses. *The Veterinary Journal*, v. 196, p. 504-509, 2013.

Cotecchia, S.; Kobilka, B.K.; Daniel, K.W.; Nolan, R. D.; Lapetina, E.Y.; Caron, M.G. *et al*. Multiple second messenger pathways of alphaadrenergic receptor subtipes expressed in eukaryotic cells. *J. Biol. Chem*., v. 265, p. 63-69, 1990.

Carrol, G.L.; Hartsfield, S.M.; Champney, T.H.; Geller, S.C.; Martinez, E.A. Effect of medetomidine and its antagonism with atipamezol on stress-related hormones, metabolites, physiologic responses, sedation, and mechanical threshold in goats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, vol. 32, p 147-157, 2005.

Clouse, A.K.; Riedel, E.; Hieble, J.P.; Westfall, T.D. The effects and selectivity of beta-adrenorreceptor agonists in rat myometrium and urinary bladder. *Eur J Pharmacol.* v. 573, n. 1-3, p. 184-9, 2007.

Creutz, C.E.; Drust, D.S.: Hammman, H.C.; Junker, M.; Kamboris, N.G.; Klein, J.R. *et al*. Calcium-dependent membrane binding proteins as potential mediators of stimulus-secretion coupling. In: Dedman, J.; Smith, V., eds. Stimulus-response coupling: The role of the intracelular calcium. The Telford Press, 1990.

Daniel, E.E.; Low, A.M.; Gaspar, V.; Lu-Chao, H.; Green, J.; Akrong, J *et al*. Unusual α-adrenoceptor subtype in canine saphenous vein: comparison to mesenteric vein. *Brit. J. Pharmacol*., v. 117, p. 1535-1543, 1996.

Derksen, F.J.; Olszewski, M.A.; Robinson, N.E.; Berney, C.; Hakala, J.E.; Matson, C.J.; Ruth, D.T. Aerosolized albuterol sulphate used as a broncodilatator in horses with recurrent airway obstruction. *Am. J. Vet. Res*., v. 60, n. 6, p. 689-693, 1999.

De Ponti, F.; Gibelli, G.; Croci, T.; Arcidiaco, M; Crema, F. and Manara, L. Functional evidence of atypical β_3 adrenoceptors in the human colon using the β_3 selective adrenoceptor antagonist, SR 59230A. *Brit. J. Pharmacol*., v. 117, p. 1474-1376, 1996.

Domina, F.; Niutta, P.P.; Naccari, C.; Pugliese, A.; Naccari, F. Effects of clenbuterol on haemocoagulation processs in calves. *Journal of Veterinary Medicine A*, v. 52, p 53-54, 2005.

Emorine, L.; Blin, N.; Strosberg, A.D. The human β_3 adrenoceptor: the search for a physiological function. *Trends in phramacological sciences*, v. 15, p. 3-7, 1994.

Emorine, L.J.; Marullo, S.; Briend-Sutren, M.M.; Patey, G.; Tate, K.; Delavier-Klutchko, C.; Strosberg, D. Molecular caracterization of the human β_3 adrenergic receptor. *Science*, v. 245, p. 1118-1121, 1989.

Gaspar, R.; Kolarovszki-Sipicziki, Z.; Ducza, E.; Paldy, E.; Benythe, S.; Borsodi, A.; Falkay, G. Terbutaline increases the cervical resistance of the pregnant rat *in vitro*. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. Jan. 12, 2005.

Gilman, A.G. G protein: transducers of receptor generated signals. *Annu. Rev. Biochem*., v. 56, p. 615-649, 1987.

Gordon, S.G.; Saunders, A.B.; Hariu, C.D.; Boggess, M.M.; Miller, M.W. Retrospective review of carvedilol administration in 38 dogs with preclinical chronic valvular heart disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, v. 14, p. 243-252, 2012.

Grimsrud, K. N.; Ait-oudhia, S.; Durbin-johnson, B.P.; Rocke, D.M.; Mama, K.R.; Rezende, M.L. *et al*. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis comparing diverse effects of detomidine, medetomidine, and dexmedetomidine in the horse: a population analysis. *J. Vet. Pharmacol. Therap*. v. 38, p. 24-34, 2014.

Hein, L.; Kobilka, B.K. Adrenergic receptor signal transduction and regulation. *Neuropharmacol*., v. 34, p. 357-366, 1995.

Herceg, M.; Noecker, R. Travoprost/timolol fixed combination. *Expert Opin. Pharmacother*. v. 9, n. 6, p. 1059-65, 2008.

Hoffman, B.B.; Lefkowitz, R.J. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman, J.G.; Limbird, L.E.; Molinoff, P.B.; Ruddon, R.W.; Gilman, A.G. eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9. Edition, p. 199-248. McGraw-Hill, New York, 1996.

Hofmeister, E.H.; Keenan, K.; Egger, C.M. Dobutamine-induced bradycardia in a dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia,* v. 32, p. 107-111, 2005.

Kästner, S.B. A2-agonists is sheep: a review. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 33, p. 79-96, 2006.

Kästner, S.B.; Ohlerth, S.; Pospischil, A.; Boller, J.; Huhtinen, M.K. Dexmedetomidine-induced pulmonary alterations in sheep. *Res Vet Sci.*, v. 83, n. 2, p. 217-26, 2007.

Kaumann, A.J. Four β adrenoceptor subtypes in the mammalian heart. *Trends in Pharmacol Sci*., v. 18, p. 70-76, 1997.

Kearns, C.F; McKeever, K.H. Clenbuterol and the horse revisited. *The Veterinary Journal*, v. 182, n. 3, p. 384-391, 2009.

Langer, S.Z. 25 Years since the discovery of presynaptic receptors: present knowledge and future perspectives. *Trends in Pharmacol Sci*., v. 18, p. 95-99, 1997.

Langer, S.Z.; Lehmann, J. Presynaptic receptors on cathecholamine neurons. In: Catecholamines I (Trendelenberg, U. and Weiner, N. eds.). Handbook of experimental pharmacology, vol. 90, p 419-508. Springer Verlag, Berlin, 1988.

Leemans, J.; Kirschvink, N.; Bernaerts, F.; Clercx, C.; Snaps, F.; Billen, F.; Gustin, P. Salmeterol or doxycycline do not inhibit acute bronchospasm and airway inflammation in cats with experimentally-induced asthma. *The Veterinary Journal*, v. 192, p. 49-56, 2012.

Lefkowitz, R.J.; Caron, M.G. Adrenergic receptors: models for the sutdy of receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins. *J. Biol. Chem*., v. 263, p. 4993-4996, 1988.

Lehtimäki, J.; Leino, T.; Koivisto, A.; Viitamaa, T.; Lehtimäki, T.; Haapalinna, A.; Kuokkanen, K.; Virtanen, R. *In vitro* and *in vivo* profiling of fadolmidine, a novel potent alpha(2)-adrenorreceptor agonist with local mode of action. *Eur J Pharmacol.* v. 599, n. 1-3, p. 65-71, 2008.

Malucelli, A.; Ellendorff, F.; Meyer, H.H. Tissue distribution and residues of clenbuterol, salbutamol, and terbutaline in tissues of treated broiler chickens. *J Am Sci*, v. 72, n. 6, p. 1555-1560, 1994.

Manohar, M.; Goetz, T.E.; Rothrnbaum, P.; Humphrey, S. Clenbuterol administration does not enhance the efficacy of furosemide in attenuating the exercise-induced pulmonary capillary hypertension in Thoroughbred horses. *J Vet Pharmaco Ther*., v. 23, n. 6, p. 389-395, 2000.

McCown, J.L.; Lechner, E.S.; Cooke, K.L. Suspected albuterol toxicosis in a dog. Journal of American Veterinary Medical Association, v. 232, n. 8, p. 1168-1171, 2008.

Moir, C. The action of ergot preparations on the puerperal uterus. *Br Med. J*., v.1, p. 1119-1122, 1932.

Moncada, S.; Palmer, R.M. and Higgs, E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev*., v. 43, p. 109-142, 1991.

Murrell, J.C.; Hellebrekers, L.J. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 32, p. 117-127, 2005.

Pertovaara, A. Antinociceptive properties of fadolmidine (MPV-2426), a novel alpha2-adrenoceptor agonist. *CNS Drug Rev.* v. 10, n. 2, p. 117-26, 2004.

Pertovaara, A.; Haapalinna, A.; Sirviö, J.; Virtanen, R. Pharmacological properties, central nervous system effects, and potential therapeutic applications of atipamezol, a selective alpha2-adrenorreceptor antagonist. *CNS Drug Rev.* v. 11, n. 3, p. 273-88, 2005.

Rang, H.P.; Dale, M.M. Transmissão química e o sistema nervoso autônomo. In: *Farmacologia*. Guanabara Koogan, 2. Edição, Rio de Janeiro, p. 79-88, 1993.

Reinero, C.R.; Delgado, C.; Spinka, C.; Declue, A.E.; Dhand, R. Enantiomer-specific effects of albuterol on airway inflammation in healthy and asthmatic cats. *Int Arch Allergy Immunol*. v. 150, n. 1, p. 43-50, 2009.

Saleh, N.; Aoki, M.; Shimada, T.; Akiyoshi, H.; Hassanin, A.; Ohashi, F. Renal effects of medetomidine in isoflurane-anestized dogs with special reference to its diuretics action. *Journal of Veterinary Medical Science*, v. 67, n. 5, p. 461-465, 2005.

Schauvliege, S.; Gasthuys, F. Drugs for cardiovascular support in anesthetized horses. *Vet Clin Equine.* v. 29, p. 19-49, 2013.

Schlupp, A.; Anielski, P.; Thieme, D.; Müller, R.K.; Meyer, H.; Ellendorff, F. The beta-agonist clenbuterol in mane and tail hair of horses. *Equine Vet J.,* v. 36, n. 2, p. 118-22, 2004.

Selmi, A.; Figueiredo, J.P.; Mendes, G.M.; Lins, T.B. Effects of tiletamine/zolazepam-romifidine-atropine in ocelots (*Leopardus pardalis*). *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 31, p. 222-226, 2004.

Sharma, A.K.; Kumar, N.; Dimri, U.; Hoque, M.; Maitti, S.K.; Gupta, O.P.; Shahi, A. Romifidine ketamine anaesthesia in atropine and triflupromazine pre-medicated buffalo calves. *Journal of Veterinary Medicine A*, v. 51, p. 420-424, 2004.

Silva, M.B.; Duvidier, D.H.; Votion, D.; ART, T.; Lekeux, P. Aerosol therapy of equine respiratory disorders. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci*., v. 38, n. 2, 2001.

Sinclair, M.D. A review of the physiological effects of α2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Canadian Veterinary Journal*, v. 44, p. 885-897, 2003.

Sladky, K.K.; Kelly, B.T.; Loomis, M.R.; Stoskopf, M.K.; Horne, W.A. Cardiorespiratory effects of four alpha2-adrenoceptor agonist-ketamine combinations in captive red wolves. J. Am. Vet. Med. Assoc. v. 217, n. 9, p. 1366-71, 2000.

Sontakke, S.D.; Umapathy, G.; Shivaji, S. Yohimbine antagonizes the anaesthetic effects of ketamine-xylazine in captive Indian wild felids. Vet Anaesth Analg. v. 36, n. 1, p. 34-41, 2009.

Starke, K. Presynaptic a autoreceptors. Rev Physiol Biochem Pharmacol., v. 107, p. 73-146, 1987.

Talukder, M.H.; Hikasa, Y. Diuretic effects of medetomidine compared with xylazine in healthy dogs. Can J Vet Res., v. 73, n. 3, p. 224-236, 2009.

Trepanier, L.A. Pharmacologic management of feline hyperthyroidism. Vet Clin North Am Small Anim Pract., v. 37, n. 4, p.

775-88, 2007.

Virtanen, R. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezol. Acta Vet Scand. Suppl. 85, p 29-37, 1989.

Watson, A.D.; Church, D.B. Preferences of veterinarians for drugs to treat heart disease in dogs and cats. Aust Vet J., v. 72, n. 11, p. 401-403, 1995.

Weiner, N.; Cloutier, G.; Blur, R.; Pfeffer, R.I. Modification of norepinefrine synthesis in intact tissue by drugs and during short-term adrenergic nerve stimulation. Pharmacol Rev., v. 24, p. 203-232, 1972.

Weiner, N. Multiple factors regulating the release of norepinephrine consequent to nerve stimulation. Fed Proc., v. 38, p. 2193-2202, 1979.

Wingard, L.B.; Brody, T.M.; Larner, J.; Schwartz, A. Drugs affecting the sympathetic nervous system. In: Human pharmacology. Mosby Year Book, St. Louis, Missouri, p 77-94, 1994

Wingert, W.E.; Mundy, L.A.; Nelson, L.; Wong, S.C.; Curtis, J. Detection of clenbuterol in heroin users in twelve postmortem case at the Philadelphia medical examiner's office. J Anal Toxicol., v. 32, n. 7, p. 522-8, 2008.

8

Transmissão Neuromuscular e Relaxantes Musculares de Ação Periférica

Silvana Lima Górniak

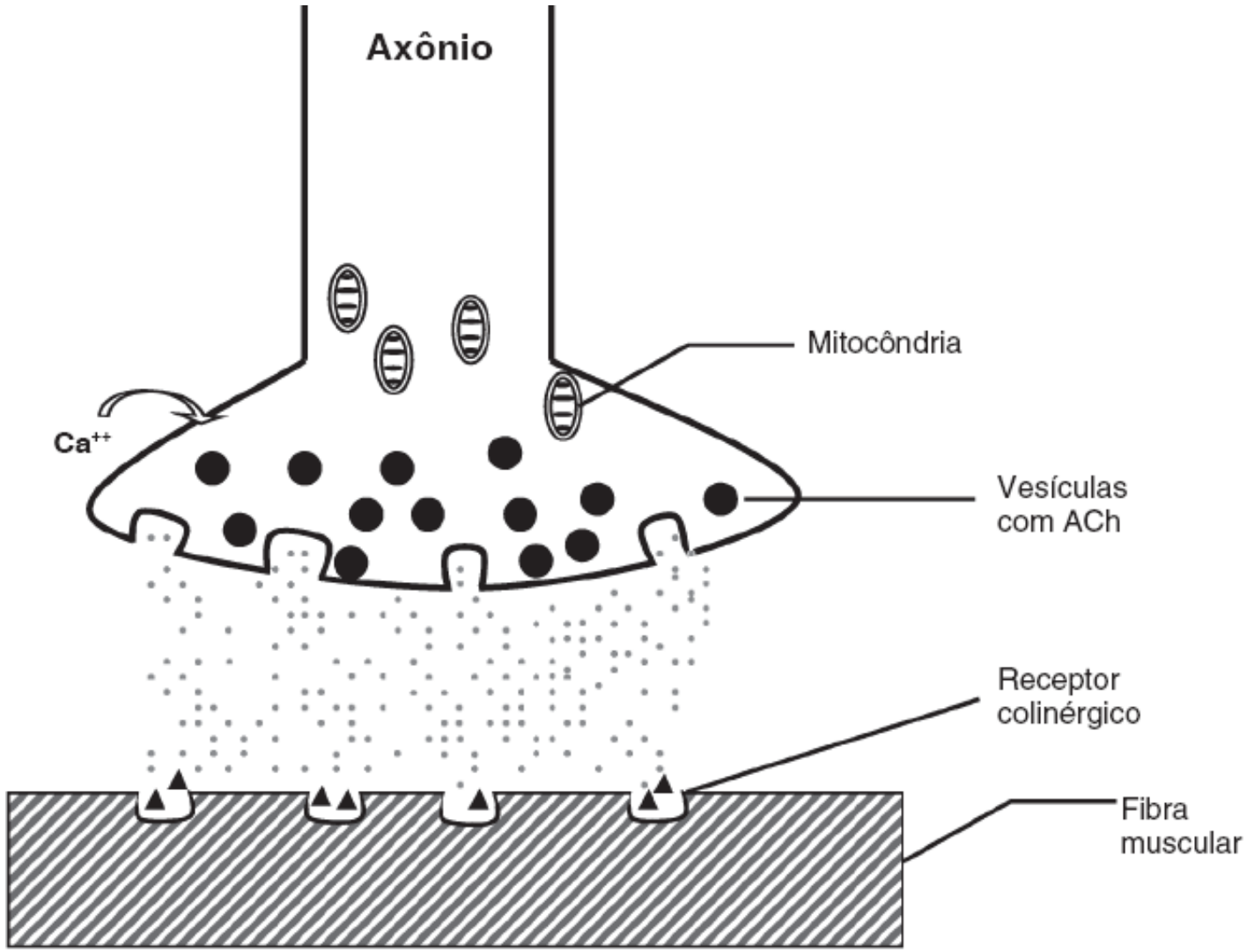
INTRODUÇÃO

Os relaxantes musculares de ação periférica, também denominados **bloqueadores neuromusculares** ou ainda **agentes curarizantes**, produzem um profundo relaxamento da musculatura, facilitando tanto a anestesia como a cirurgia. São utilizados, particularmente, para facilitar a intubação endotraqueal, o relaxamento da musculatura abdominal e em manipulações ortopédicas. Este grupo de medicamentos é ainda utilizado em procedimentos de anestesia balanceada, objetivando-se reduzir a quantidade de anestésico necessário, naqueles pacientes de alto risco. Nenhum dos anestésicos conhecidos produz relaxamento muscular tão intenso quanto os obtidos por estes medicamentos.

Essas substâncias foram conhecidas quando da descoberta da América do Sul. Assim, desbravadores europeus interessaram-se por um determinado veneno utilizado pelos índios da Bacia Amazônica, que, colocado na extremidade da flecha, tinha o poder de paralisar e matar, por asfixia, o animal caçado. A técnica de preparo do curare pelos índios foi, durante muito tempo, envolvida em um grande mistério, sendo os ingredientes do veneno conhecidos somente pelos pajés e, as preparações dos **curares** identificadas apenas conforme o recipiente no qual eram armazenados e transportados; assim, havia o curare de bambu, o curare de pote e o curare de cabaça. Após os trabalhos iniciais desenvolvidos pelo pesquisador von Humboldt no início do século 19, definiu-se que as principais espécies botânicas de onde se obtinha o curare eram do gênero *Strychnos* e *Chondodendron* (*C. tomentosum*). Posteriormente, estudos conduzidos por Claude Bernard (1856) demonstraram que o efeito do curare devia-se ao fato de esta substância impedir a condução do impulso nervoso entre as junções nervosa e muscular, não possuindo, portanto, ação no sistema nervoso central (SNC). Deste estudo pioneiro, seguiram-se inúmeras pesquisas, até que se isolou o princípio ativo, a d-tubocurarina, o que permitiu que se chegasse à purificação desta substância e sua posterior obtenção por meio de síntese laboratorial. Atualmente, estão disponíveis diversos medicamentos sintéticos, que vêm sendo amplamente utilizados, principalmente na clínica de pequenos animais e de equinos. O emprego desse grupo de medicamentos visa produzir um profundo relaxamento muscular, facilitando tanto a anestesia como a cirurgia. Além disso, os relaxantes musculares de ação periférica são utilizados com outras finalidades não cirúrgicas, como na redução de fraturas.

NOÇÕES SOBRE A TRANSMISSÃO NEUROMUSCULAR

Uma breve revisão sobre a transmissão neuromuscular auxiliará a compreensão do mecanismo de ação dos bloqueadores ganglionares de ação periférica. A Figura 8.1 ilustra as estruturas contidas na junção neuromuscular. Os conceitos gerais da transmissão colinérgica são descritos detalhadamente no *Capítulo 6*.



■ **Figura 8.1** Representação esquemática do terminal nervoso e da placa motora no músculo. Verifica-se a liberação de acetilcolina (ACh), sua difusão pela fenda sináptica, sua ligação com receptores na placa motora e a posterior hidrólise pela acetilcolinesterase (AChE).

O terminal nervoso motor é um grande sintetizador, armazenador e liberador de acetilcolina (ACh). Este neurotransmissor é produzido pela reação entre colina e acetato, a qual é catalisada pela colina-acetiltransferase, enzima encontrada em alta concentração na terminação nervosa. Após ser produzida, a ACh é estocada em pequenas vesículas, também chamadas de "quanta" (calcula-se que cada vesícula contenha 1.000 ou mais moléculas de ACh). Quando ocorre um estímulo no nervo motor, há um influxo do íon Ca^{++}, promovendo a mobilização das vesículas em direção à membrana celular e a imediata liberação de ACh na fenda sináptica. Este neurotransmissor alcança então os receptores colinérgicos nicotínicos, localizados na membrana da fibra muscular, ocasionando a despolarização da célula muscular e a consequente contração; esta contração só ocorrerá quando houver um número suficiente de receptores colinérgicos ocupados pela ACh. A fibra muscular responde de maneira "tudo ou nada", e a tensão que se desenvolve é resultante do número de fibras contraídas. O período de ocupação dos receptores pela ACh é extremamente fugaz, sendo esta molécula rapidamente quebrada pela acetilcolinesterase (AChE), a qual está localizada em invaginações do terminal nervoso. Os produtos obtidos da quebra da ACh são recaptados e usados novamente para a síntese de ACh.

AGENTES BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

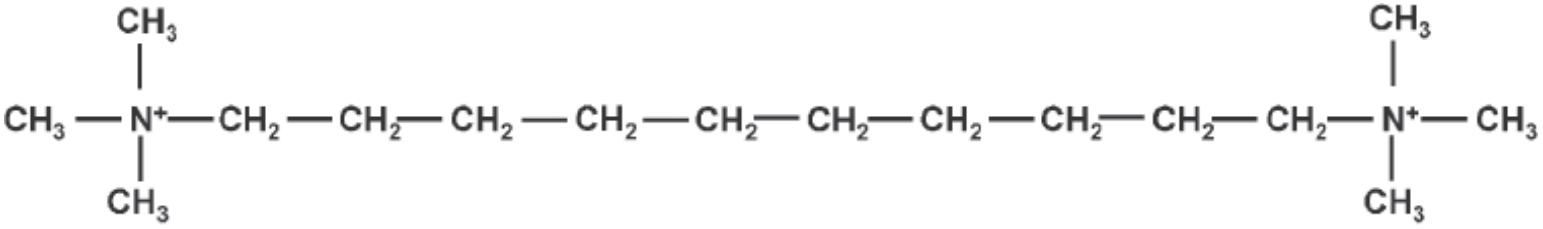
Os bloqueadores neuromusculares são classificados, conforme seu mecanismo de ação, em duas categorias: **despolarizantes** e **não despolarizantes** (são também denominados competitivos ou "curarizantes verdadeiros"). Estes medicamentos diferem substancialmente em seus efeitos. A seguir serão apresentadas algumas características de cada grupo, bem como dos principais relaxantes musculares de ação periférica utilizados na clínica.

Bloqueadores despolarizantes

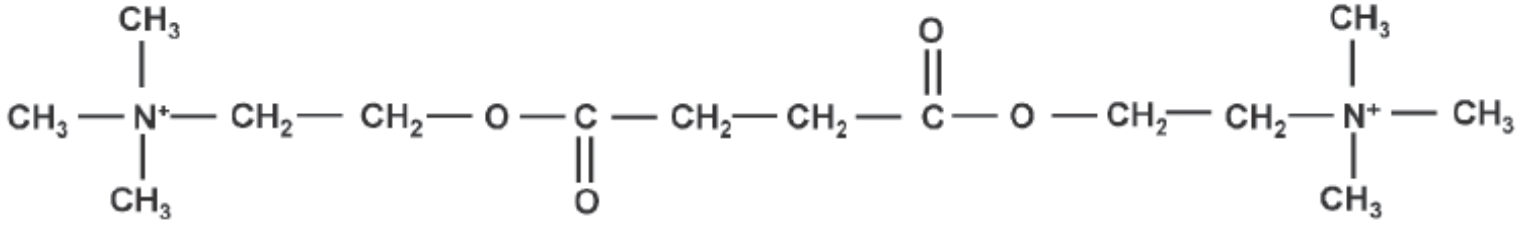
Nesta categoria, existem dois medicamentos: o decametônio, que não vem sendo mais empregado clinicamente, e a succinilcolina. Os membros deste grupo caracterizam-se por apresentarem grande semelhança química em suas estruturas de amônio biquaternário. Estruturalmente, estas substâncias apresentam-se como moléculas menores e mais flexíveis que as dos bloqueadores competitivos (Figura 8.2). A despolarização da fibra muscular ocorre devido ao mecanismo de ação desses agentes nos receptores colinérgicos nicotínicos, causando, como a ACh, a despolarização da fibra muscular; entretanto, ao contrário deste neurotransmissor, o tempo de ação dos bloqueadores é longo, pois a taxa de hidrólise pela AChE se processa mais lentamente (0,1 a 2 min) que para a ACh (aproximadamente 100 μs). Assim, a fibra muscular permanece despolarizada pelo tempo em que a molécula do bloqueador permanecer ligada ao receptor. Esta fase inicial do efeito farmacológico é denominada fase I. Com a administração, intermitente ou contínua, de doses repetidas de succinilcolina, ocorre uma forma mais complexa de bloqueio, denominado bloqueio da fase II. Nesta fase, verificam-se algumas características associadas ao bloqueio não despolarizante, sendo este efeito parcialmente revertido por anticolinesterásicos. O mecanismo desta mudança ainda permanece obscuro, mas provavelmente o efeito observado deve ser resultante da dessensibilização do receptor, produzida pela presença contínua do agente despolarizante.

Cloreto de succinilcolina

A succinilcolina, como mencionado anteriormente, é o único relaxante muscular do tipo despolarizante que vem sendo utilizado na clínica. Esta substância é um éster da dicolina do ácido succínico, sendo hidrolisado pela butirilcolinesterase do fígado e do plasma, formando colina e ácido succínico.



Decametônio



Succinilcolina

■ **Figura 8.2** Estrutura química de bloqueadores neuromusculares despolarizantes.

Espécies animais com baixos níveis plasmáticos de colinesterase, como ruminantes, são muito sensíveis à succinilcolina, sendo muito pequena ou inexistente a margem de segurança relacionada com o comprometimento do músculo diafragmático. Portanto, não se recomenda o uso deste relaxante muscular nessas espécies. Além disso, deve-se evitar o uso desta substância quando se empregarem, por um período de até 1 mês antes, medicamentos que reduzam os níveis de colinesterase, como os antiparasitários do grupo dos

organofosforados ou determinados colírios, como aqueles para tratamento do glaucoma, que contêm fisostigmina. Embora a succinilcolina tenha a vantagem de ter rápido aparecimento do relaxamento muscular (menos do que 2 min), devem ser considerados alguns efeitos indesejáveis produzidos por este medicamento antes de optar-se por seu uso; assim, pode-se verificar, após a administração deste relaxante muscular, hiperpotassemia, devido à liberação de potássio do interior das células; além disto, a succinilcolina pode promover a elevação da pressão intracranial e intraocular. Outros efeitos que vêm sendo descritos devido ao uso desta substância são a mialgia (devido às fasciculações) e as arritmias cardíacas (causadas pela ação da succinilcolina nos receptores muscarínicos cardíacos). É necessário ainda levar em consideração que, como a colinesterase é sintetizada no fígado, indivíduos com dano hepático grave, caquéticos ou malnutridos podem apresentar prolongamento da duração dos efeitos da succinilcolina. Em suínos e equinos, a succinilcolina pode ser um fator desencadeante da hipertermia maligna, um distúrbio do músculo esquelético, que se apresenta como uma resposta hipermetabólica.

Bloqueadores não despolarizantes

A d-tubocurarina é o protótipo deste tipo de relaxante muscular. Outras substâncias que se enquadram nesta categoria são: pancurônio, metocurina, galamina, atracúrio, fazadínio e o vecurônio. Do ponto de vista estrutural, estes medicamentos são moléculas complexas e parcialmente rígidas (Figura 8.3). A maioria dos bloqueadores competitivos apresenta grupamentos de amônio quaternário, tendo caráter altamente hidrofílico. O efeito relaxante muscular se faz por meio do bloqueio do receptor colinérgico, impedindo, consequentemente, a despolarização da membrana pós-sináptica (fibra muscular). A interferência na contração da musculatura não ocorrerá até que 75 a 80% dos receptores na fibra muscular estejam ocupados pelo agente curarizante, e a completa interrupção da contração ocorre quando houver a ocupação de 90 a 95% dos receptores.

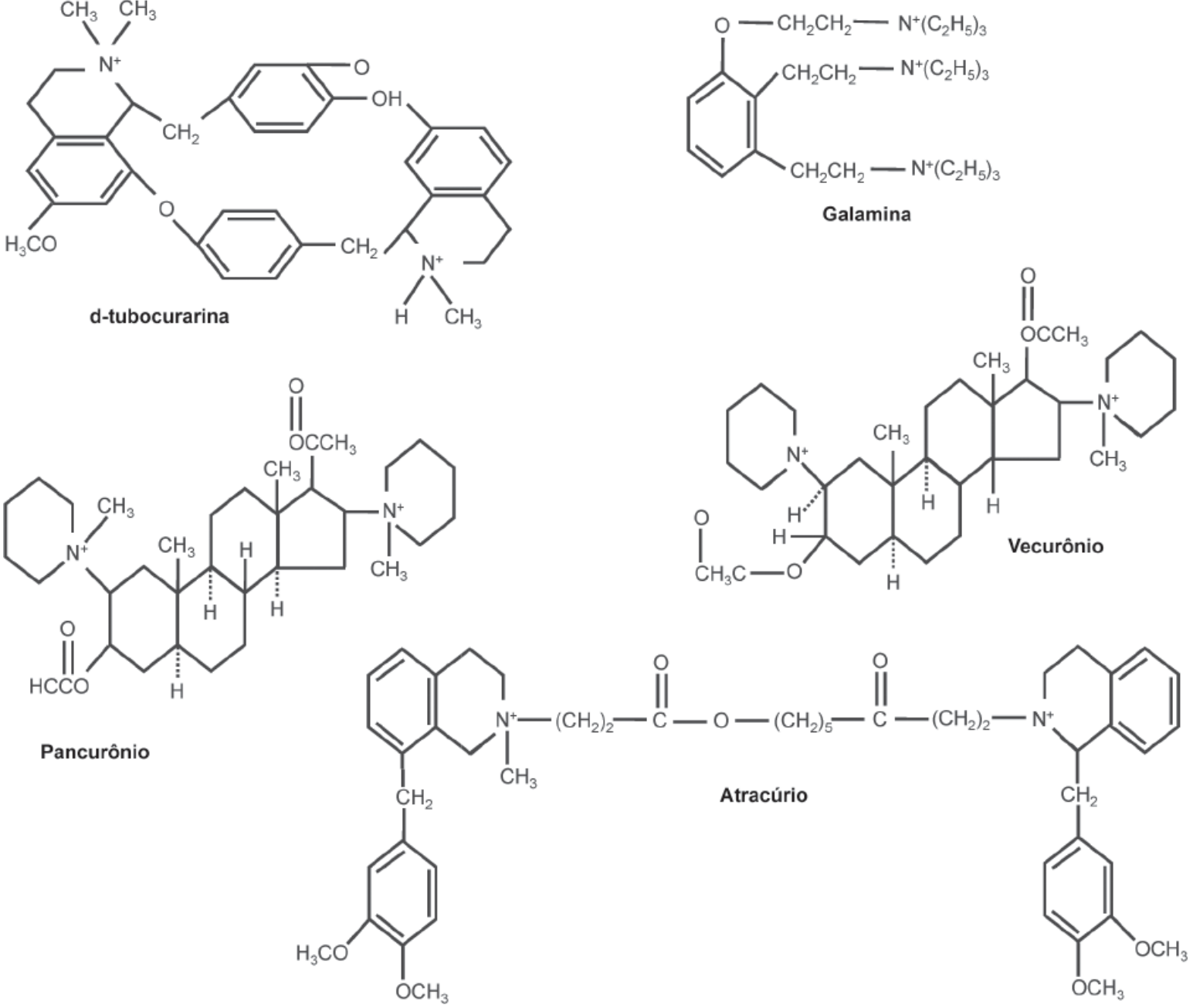
Os relaxantes musculares competitivos apresentam como principais características o aparecimento lento de efeitos e a ausência de fasciculação; verifica-se, ainda, que o músculo relaxado por estes bloqueadores responde a outros estímulos. Outra característica importante destes bloqueadores neuromusculares é a reversão de seus efeitos por agentes anticolinesterásicos, uma vez que o efeito relaxante muscular ocorre por antagonismo competitivo com a ACh. Assim, aumentando-se a concentração deste neurotransmissor, haverá um deslocamento do antagonista (o agente bloqueador) do receptor.

Cloreto de d-tubocurarina

A d-tubocurarina, também denominada curare, um alcaloide obtido de plantas dos gêneros *Chondodendron* e *Strychnos*, é solúvel em água e biologicamente bem padronizada. Esta substância é bastante estável, podendo ser estocada, em solução aquosa, por longos períodos, ou mesmo autoclavada, sem que haja degradação.

A absorção da d-tubocurarina e seus derivados pelo trato gastrintestinal é desprezível. Após a administração parenteral, a d-tubocurarina distribui-se bem nos fluidos extracelulares e, da mesma maneira que os outros bloqueadores neuromusculares de ação periférica, apenas uma quantidade muito pequena deste medicamento atravessa as barreiras hematencefálica e placentária. Inicialmente, a d-tubocurarina concentra-se na junção neuromuscular, sendo distribuída a outros sítios, nos quais persiste por várias horas; por esta razão, se houver necessidade de doses repetidas deste bloqueador neuromuscular, deve-se reduzir a dosagem consideravelmente.

A d-tubocurarina é em parte biotransformada, lentamente, no fígado; entretanto, a maior parte desta substância é excretada de forma inalterada pela via renal.



■ **Figura 8.3** Estrutura química de alguns bloqueadores neuromusculares não despolarizantes.

A administração de d-tubocurarina deve ser preferencialmente feita por via intravenosa, de maneira lenta e contínua, até que os efeitos desejados deste medicamento sejam observados. Em Medicina Veterinária tem sido pouco utilizada por seus efeitos adversos em algumas espécies animais; particularmente, em cães e gatos, devido aos intensos efeitos cardiovasculares verificados (hipotensão), sendo o uso da d-tubocurarina contraindicado.

Galamina

Esta substância foi o primeiro relaxante muscular sintético para uso clínico. A galamina age de maneira semelhante à d-tubocurarina; entretanto, possui duração de efeito mais prolongado. Este relaxante muscular bloqueia também os efeitos muscarínicos da acetilcolina e possui efeito direto em receptores beta-adrenérgicos cardíacos, promovendo acentuado aumento de batimentos cardíacos; além disso, causa aumento da pressão sanguínea. Deve-se evitar o uso da galamina em pacientes com insuficiência renal, uma vez que este relaxante muscular é excretado intacto pelos rins. Este medicamento não está mais sendo produzido no Brasil.

Atracúrio

O atracúrio é um relaxante muscular que vem sendo cada vez mais utilizado, tanto na clínica de pequenos

animais quanto na de equinos. Uma grande vantagem de seu uso é o fato de ser desprovido de efeitos colaterais cardiovasculares. O atracúrio apresenta uma peculiaridade na biotransformação; esta ocorre no plasma, por um processo próprio de destruição, conhecido como eliminação de Hofmann. Esta reação é obtida sob condições de temperatura e pH fisiológicos e se processa independentemente das funções hepática e renal, sendo por isso recomendado o uso do atracúrio em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Doses repetidas de atracúrio, ao contrário da maioria dos outros relaxantes musculares periféricos, têm pequeno efeito cumulativo. Os efeitos cardiovasculares promovidos pelo atracúrio são mínimos, pois, embora este medicamento promova pequena liberação de histamina, os sinais clínicos (hipotensão e/ou taquicardia) não são observados. Devido à característica termolábil deste medicamento, deve-se armazená-lo sempre em geladeira a 4°C.

Pancurônio

A potência do pancurônio como relaxante muscular é aproximadamente 5 vezes maior do que a da d-tubocurarina e 10 vezes maior do que a da galamina. Da mesma maneira que a galamina, o pancurônio produz taquicardia, pois bloqueia também, seletivamente, receptores colinérgicos cardíacos. Aproximadamente 30% do pancurônio administrado são biotransformados no fígado, sendo o restante excretado de maneira inalterada. Somente 10% são excretados pela bile; o restante é eliminado pelos rins. Devido à grande quantidade requerida, o uso de pancurônio pode acarretar custo proibitivo, restringindo seu uso, principalmente em equinos.

Vecurônio

O vecurônio foi produzido a partir do pancurônio; entretanto, é desprovido de efeito acumulativo e apresenta menor latência para aparecimento de efeitos que o seu precursor. Ao contrário do pancurônio, o vecurônio pode ser indicado em pacientes com insuficiência renal, pois não tem como principal via de eliminação do organismo a via urinária. Por outro lado, como a excreção se faz principalmente pela via hepática, deve-se ter bastante cuidado ao se utilizar este relaxante muscular em pacientes com hepatopatia. A biotransformação do vecurônio é desprezível, sendo eliminado de forma inalterada pela bile.

Outros bloqueadores neuromusculares

Foram relativamente mais recentemente introduzidos na Medicina Humana quatro novos bloqueadores neuromusculares do tipo não despolarizante. São eles o **doxacúrio**, o **pipecurônio**, o **mivacúrio** e o **rocurônio**. Tanto o doxacúrio quanto o pipecurônio apresentam longa duração de efeito (entre 80 e 120 min), com a grande vantagem sobre o pancurônio e a galamina de não exercerem efeitos em nível cardíaco. O doxacúrio é o mais potente agente bloqueador neuromuscular não despolarizante, com rápido aparecimento de ação; no entanto, não vem sendo empregado em Medicina Veterinária. Em relação ao pipecurônio, a ausência de estudos em animais também não recomenda seu uso em Medicina Veterinária.

O rocurônio e o mivacúrio são agentes bloqueadores neuromusculares de ação intermediária e ambos foram desenvolvidos como alternativa à succinilcolina, para pacientes humanos submetidos à intubação, por seus rápidos aparecimentos de efeito. Assim, o rocurônio tem duração de 30 a 40 min, produzindo efeito máximo aproximadamente 2 min após a sua administração, tempo muito mais rápido do que qualquer outro relaxante do tipo não despolarizante. O mivacúrio tem efeito máximo para aparecimento de efeito entre 1 e 2 min, durando de 12 a 18 min, e apresenta uma característica única dentro deste grupo de medicamentos, a sua metabolização em nível plasmático, pela colinesterase plasmática, o que faz com que haja rápida recuperação. Estes bloqueadores neuromusculares também não apresentam efeitos no coração.

Embora o uso destes bloqueadores possa substituir com vantagens alguns dos relaxantes musculares mais antigos, são necessários ainda muitos estudos que avaliem seus efeitos nas diferentes espécies de animais domésticos, visto que os dados clínicos apresentados para estes novos medicamentos referem-se apenas à espécie humana.

Antagonistas de bloqueadores não despolarizantes

Os relaxantes musculares competitivos podem ter seus efeitos revertidos por inibidores da AChE, tais como a neostigmina, a piridostigmina e o edrofônio. Estas substâncias promovem o acúmulo de ACh na fenda sináptica,

ocasionando o deslocamento da molécula do relaxante muscular no nível do receptor colinérgico nicotínico, permitindo a ligação deste com a ACh.

O uso de inibidores da AChE promove o acúmulo de ACh também em receptores colinérgicos muscarínicos de todo o organismo, levando ao aparecimento de efeitos indesejáveis, tais como bradicardia, salivação, aumento da micção e defecação. Estes efeitos podem ser contrapostos, utilizando-se para tal atropina (recomenda-se a dose de 0,03 a 0,05 mg/kg).

Efeitos colaterais e contraindicações

Atualmente, a indústria farmacêutica vem realizando pesquisas com o objetivo de sintetizar novos bloqueadores ganglionares que produzam o bloqueio necessário para interrupção da contração muscular sem o bloqueio da transmissão colinérgica nos gânglios e receptores muscarínicos cardíacos. O Quadro 8.1 mostra os efeitos de alguns dos principais relaxantes musculares no bloqueio ganglionar, estimulação simpática e efeito anticolinérgico.

Outro efeito indesejável produzido pelos bloqueadores neuromusculares é a liberação de histamina. Este efeito é observado principalmente ao se utilizar a d-tubocurarina e, em menor grau, a succinilcolina, a galamina e o atracúrio. A liberação de histamina contribui significativamente para os efeitos cardiovasculares produzidos pela d-tubocurarina. Os principais sintomas de liberação de histamina são: salivação, secreção brônquica, queda na pressão arterial e espasmo brônquico. Das espécies de animais domésticos, o cão e o gato são as mais sensíveis à liberação deste autacoide. Para minorar a liberação de histamina, recomenda-se injetar lentamente estes bloqueadores neuromusculares; além disso, deve-se usar profilaticamente antagonistas de receptores histamínicos (H_1 e H_2).

QUADRO 8.1 Intensidade dos efeitos farmacológicos de alguns bloqueadores neuromusculares do tipo não despolarizante na estimulação simpática, na atração anticolinérgica e no bloqueio ganglionar.

Fármaco	Estimulação simpática	Efeito anticolinérgico	Bloqueio ganglionar
d-tubocurarina	–	–	++
Galamina	+	+++	+
Atracúrio	–	–	–
Pancurônio	++	++	–
Vecurônio	–	–	–

Intensidade do efeito: (+) baixa; (++) moderada; (+++) intensa; (–) sem efeito.

Os relaxantes musculares de ação periférica nunca devem ser usados na ausência de condições adequadas de fornecimento de respiração artificial com pressão positiva. Além disso, quando se empregam estes medicamentos com finalidades cirúrgicas, é preciso sempre associá-los a agentes anestésicos, os quais deverão produzir perda da consciência e da dor, visto que os relaxantes musculares são desprovidos desses efeitos.

Interação medicamentosa e outros fatores que interferem no efeito

Vários medicamentos podem interferir nos efeitos dos relaxantes musculares. Clinicamente, as interações farmacológicas de maior importância são aquelas com as substâncias anti-AChE, os anestésicos gerais e alguns antibióticos.

Conforme comentado anteriormente, os agentes anti-AChE, como os organofosforados e alguns anti-helmínticos, produzem prolongamento dos efeitos da succinilcolina, pois eles interferem na hidrólise enzimática da ACh, promovendo, assim, maior oferta deste neurotransmissor na fenda sináptica. Por este mesmo motivo, os anti-AChE são utilizados no tratamento da superdosagem de d-tubocurarina e outros bloqueadores

competitivos (ver detalhes em “Antagonistas de bloqueadores competitivos”).

Os antibióticos aminoglicosídios produzem bloqueio neuromuscular; assim, aminoglicosídios como estreptomicina, gentamicina e tobramicina diminuem a liberação de ACh, sendo este efeito devido a uma ação semelhante ao magnésio, competindo com íons Ca^{++}; além disso, estes antibióticos promovem estabilização da membrana pós-juncional, diminuindo a sensibilidade à ACh. O bloqueio é totalmente antagonizado por sais de cálcio e parcialmente pelos anti-AChE, como a neostigmina. Outros antibióticos que promovem o relaxamento muscular são os polipeptídios, como as polimixinas, a clindamicina e a lincomicina, os quais atuam diminuindo a liberação de ACh, tendo, ainda, ação direta no músculo. Este bloqueio não é revertido nem pelo cálcio nem por agentes anti-AChE; estes últimos medicamentos aparentemente produzem aumento deste bloqueio. As tetraciclinas também podem produzir relaxamento da musculatura, entretanto, até o momento, não se conhece o mecanismo exato pelo qual estes antibióticos produzem este efeito; existem evidências de que as tetraciclinas quelem o íon Ca^{++}, porém este reverte apenas parcialmente o bloqueio produzido por estes antibióticos.

Muitos agentes anestésicos potencializam a ação de bloqueadores neuromusculares não despolarizantes. Entre estes medicamentos, os de maior importância clínica são a cetamina e os anestésicos inalatórios (enroflurano > isoflurano > halotano). Estas substâncias promovem tanto a redução da atividade do neurônio colinérgico como, também, inibem a liberacão de ACh na terminação nervosa. O anestésico local bupivacaína potencializa os efeitos tanto dos bloqueadores neuromusculares despolarizantes como dos não despolarizantes, e tanto a lidocaína quanto a procaína prolongam a duração da ação da succinilcolina, por meio da inibição da AChE.

Outros fatores que podem interferir nos efeitos dos relaxantes musculares são: a diminuição dos níveis séricos de magnésio, cálcio e potássio, que pode potencializar o bloqueio neuromuscular produzido por estes medicamentos, enquanto a hipotermia pode retardar o início da ação dos bloqueadores neuromusculares. Deve-se também considerar que animais idosos são mais sensíveis aos bloqueadores neuromusculares do tipo não despolarizante.

Usos

São várias as indicações para o emprego dos relaxantes musculares de ação periférica. Seu principal uso é na produção de relaxamento muscular esquelético para facilitar o acesso cirúrgico. Assim, procedimentos como laparotomias, toracotomias e laminectomia requerem o uso destes relaxantes musculares. Além disso, estes medicamentos são utilizados em procedimentos ortopédicos, particularmente na redução de fraturas; para paralisar os músculos respiratórios de tal maneira que a respiração artificial possa ser controlada e para facilitar a intubação traqueal.

Em todas as espécies animais, os relaxantes musculares produzem, de maneira geral, a mesma sequência de relaxamento muscular. Normalmente, os músculos da face, da mandíbula e da cauda são os primeiros a apresentar a paralisia, que ocorre entre 30 e 60 s após a administração intravenosa. A seguir, observa-se o efeito nos músculos do tronco e do pescoço; posteriormente, nos músculos da deglutição e faríngeo, seguindo-se os músculos abdominal e intercostal. O músculo diafragmático é o último a ser paralisado.

O Quadro 8.2 mostra a dose dos principais bloqueadores neuromusculares comumente utilizados em Medicina Veterinária.

DANTROLENO

O dantroleno (Dantrolen®) é um derivado da hidantoína, sendo estrutural e farmacologicamente diferente de outros relaxantes musculares de ação periférica. Embora não se conheça exatamente seu mecanismo de ação, sabe-se que o dantroleno tem a capacidade de interferir na liberação de cálcio do retículo endoplasmático; no entanto, este medicamento parece não interferir nos músculos cardíacos e/ou respiratórios em doses terapêuticas. Este relaxante muscular vem sendo usado, em seres humanos, no tratamento da hipertermia maligna, como dito anteriormente, um distúrbio do músculo esquelético, potencialmente fatal, que pode ocorrer em indivíduos submetidos à administração de succinilcolina ou a gases anestésicos voláteis, tais como o halotano e o sevofluorano, promovendo um imenso acúmulo de cálcio (Ca^{2+}) no mioplasma, o que leva a uma

aceleração do metabolismo e atividade contrátil do músculo esquelético. O dantroleno é também utilizado, em seres humanos, na síndrome maligna produzida por neurolépticos, espasticidade, intoxicação por *ecstasy* e derrame devido à hipertermia. Em Medicina Veterinária, este medicamento vem sendo empregado também para o tratamento da hipertermia maligna; além disto, o dantroleno é utilizado na clínica de cães e gatos, na obstrução funcional uretral, quando esta alteração é produzida por aumento do tônus uretral externo. Em equinos, é usado no tratamento e prevenção da miosite pós-anestésica e rabdomiólise. O dantroleno também vem sendo empregado para o tratamento da síndrome de estresse em suínos.

QUADRO 8.2 Dose, quando da administração por via intravenosa, especialidades farmacêuticas e duração do relaxamento dos principais bloqueadores neuromusculares utilizados em equinos, cães e gatos.

Espécie animal	Bloqueador neuromuscular	Especialidade farmacêutica	Dose (mg/kg)	Duração do relaxamento (min.)
Equino	d-tubocurarina	Tubarine®*	0,22 a 0,25	≋ 60
	Atracúrio	Tracrium®, Abbottracurium®, Sitrac®, Tracur®, besilato de atracúrio	0,07[a]	≋ 30
	Pancurônio	Brometo de pancurônio, Pancuron®	0,06 0,08[a]	40 20 a 35
	Vecurônio	Verônio®, Vecuron®	0,1[a]	20 a 40
	Succinilcolina	Anectine®,* Quelicin®,* Succinilcolina®,* Succitratrat®*	0,12 a 0,15 0,33 (dose inicial) + 0,03/min (manutenção)[a]	≋ 5 ≋ 35
Cão	Galamina	Flaxedil®*	1,0 a 2,0	15 a 20
			0,4[b]	≋ 25
	Atracúrio	Tracrium®, Abbottracurium®, Sitrac®, Tracur®, besilato de atracúrio	0,3 a 0,5	20 a 30
	Pancurônio	Pavulon®, Pancuron®	0,06 a 0,1 0,02[b] 0,1(dose inicial) + 2 mg/kg/min (manutenção)	20 a 40 ≋ 100 IC
	Vecurônio	Verônio®, Vecuron®	0,05 a 0,1	20 a 30
	Rocurônio	Esmeron®, Rocuron®, brometo de rocurônio, Romeran®	0,18	≋ 30 a 40
	Succinilcolina	Anectine®,* Quelicin®, succinilcolina®,* Succitratrat®*	0,3	10 a 20
Gato	Atracúrio	Tracrium®, Abbottracurium®, Sitrac®, Tracur®, besilato de atracúrio	0,25b	≋ 30
	Pancurônio	Brometo de pancurônio, Pancuron®	0,06 a 0,1 0,1 (dose inicial) + 2 µg/kg/min	20 a 40 IC

			(manutenção) 0,02	≅ 15
	Vecurônio	Verônio®, Vecuron®	0,03	≅ 8
	Rocurônio	Esmeron®, Rocuron®, brometo de rocurônio, Romeran®	0,18	≅ 30 a 40
	Succinilcolina	Anectine®,* Succcinilcolina®,* Quelicin®,* Succitrat®*	0,5 a 1,0 0,1[b]	≅ 5 3 a 10

IC: infusão contínua. [a]Dose quando associado ao halotano-O_2. [b]Dose quando associado ao halotano. [c]Dose quando associado ao tiopental N_2O-O_2. * Não produzido no Brasil.

O dantroleno tem baixa solubilidade. A biodisponibilidade, quando da administração oral deste relaxante, em humanos, é apenas de 35%. A absorção é também bastante lenta, sendo o pico sérico atingido, aproximadamente, 5 h após a administração.

Devido aos efeitos hepatotóxicos produzidos pelo dantroleno, o uso deste relaxante muscular em animais hepatopatas é totalmente desaconselhado. Além disto, deve-se utilizar este medicamento com atenção em animais com cardiopatias ou distúrbios respiratórios. Não existem estudos relativos à segurança do uso de dantroleno durante a gestação.

Em humanos, os principais efeitos colaterais produzidos pelo dantroleno se devem à administração crônica deste medicamento, sendo relatados, em ordem de importância, fraqueza muscular, flebite, alteração respiratória e desconforto gastrintestinal.

O Quadro 8.3 apresenta a posologia do dantroleno para tratamento de diferentes afecções em algumas espécies animais.

QUADRO 8.3 Posologia do dantroleno para diferentes espécies animais.

Espécie animal	Indicação	Posologia (mg/kg)
Cães	Hipertermia maligna e aumento do tônus uretral	1 a 5, oral, a cada 8 h
Gatos	Hipertermia maligna e aumento do tônus uretral	0,5 a 2, oral, a cada 8 h
Equinos	Tratamento de rabdomiólise	15 a 25, IV (lentamente), a cada 8 h
	Prevenção de miosite pós-anestésica	10, oral (sonda intragástrica), 1,5 h antes da cirurgia
Suínos	Prevenção ou tratamento de hipertermia maligna	3,5, IV, 1 aplicação

IV: via intravenosa.

BIBLIOGRAFIA

Bevan, D.R. Newer neuromuscular blocking agents. *Pharmacol Toxicol.*, v. 74, p. 3-9, 1994.

Brouwer, G. Clinical use of neuromuscular blocking agents in dogs and cats. *In Practice*, p. 113-119, 1990.

Davis, L.E. New skeletal muscle relaxants in dogs and cats. *JAVMA*, v. 187, p. 281-282, 1985.

Hall, L.W. Relaxant drugs in small animal anaesthesia. *Proc Ass An G Br and Ir.* (supplement no. 10), p. 144-145, 1982.

Hall, L.W.; Clarke, K,W. Relaxation of the skeletal muscles during anaesthesia. In: *Veterinary anaesthesia*. London: Balliere Tindall, 1983.

Hildebrand, S. Principles and techniques of equine anesthesia. *Vet Clin N Am.*, v. 6, p. 587-607, 1990.

Hildebrand, S.V.; Holland, M; Copland, V.S.; Daunt, D.; Brock, N. Clinical use of the neuromuscular blocking agents atracurium and pancuronium for equine anesthesia. *JAVMA*, v. 195, p. 212-219, 1989.

Hughes, R.; Chapple, D.J. The pharmacology of atracurium: a new competitive neuromuscular blocking agent. *Br J Anaesth*., v. 53, p. 53-57, 1981.

Hunter, J.M. Adverse effects of neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth*., v. 59. p. 46-60, 1987.

Jones, R.S. Muscle relaxants in canine anaesthesia 1: history and the drugs. *J Small An Pract*., v. 33, p. 371-375, 1992.

Jones, R.S. Muscle relaxants in canine anaesthesia 2: clinical application. *J Small An Pract*., v. 33, p. 423-429, 1992.

Jones, R.S.; Clutton, R.E. Clinical observations on the use of muscle relaxant atracurium in the dog. *Br J Anaesth*., v. 57, p. 1046, 1985.

Jones, R.S.; Seymour, C.J. Clinical observations on the use of vecuronium as a muscle relaxant in the dog. *J Small Anim Pract*., v. 26, p. 213-218, 1985.

Klein, L.; Beck, E.; Hopkins, J.; Burton, B. Characteristics of neuromuscular blockade produced by gallamine, pancuronium and vecuronium (ORG NC-45), and antagonism with neostigmine in anaesthetized horses. *Proc Ass An G Br and Ir*. (supplement p.nº 10), p. 173-183, 1982.

Klein, V.L. Neuromuscular blocking agents in equine anesthesia. *Vet Clin N Amer.* (Large Animal Practice), v. 3, p. 135-161, 1981.

Krause, T.; Gerbershagen, M. U.; Fiege, M.; Weibhorn, R.; Wappler, F. Dantrolene – a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia,* v. 59, p. 364-373, 2004.

Lumb, W.V.; Jones, E.W. The muscle relaxants and other adjuvants to anesthesia. In: *Veterinary anesthesia.* Philadelphia: Lea & Febiger, 1984.

Martinez, E.A. Neuromuscular blocking agents. *Vet Clin N Amer.* (Equine Practice), v. 18, p. 181-188, 2002.

Miller, R.D.; Rupp, S.M.; Fisher, D.M.; Cronnelly, R.; Fahey, M.R.; Sohn, Y.J. Clinical pharmacology of vecuronium and atracurium. *Anaesthesiology*, v. 61, p. 444-453, 1984.

Plumb, D.C. *Veterinary drug handbook*. White Bear Lake: Blackwell Publishing, 2002.

Rosenberg, H; Davis, M; James, D; Pollock, N; Stowell, K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis*., 2: 21, 2007.

Short, C.E. Neuromuscular blocking agents. In: *Principles and Practice of veterinary anesthesia*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987.

Taylor, P. Agents acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia. In: *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill, p. 177-197, 1996.

SEÇÃO 4

Sistema Nervoso Central

Nesta Seção incluiu-se o Capítulo *Anestésicos Locais* pelo fato de abordar os demais agentes anestésicos.

9

Neurotransmissão e Classificação das Substâncias que Atuam no Sistema Nervoso Central

Maria Martha Bernardi | Helenice de Souza Spinosa

INTRODUÇÃO

Didaticamente o sistema nervoso é divido em central (SNC) e periférico. Este último é subdividido em sistema nervoso somático, responsável pela relação entre o organismo e o meio ambiente, e sistema nervoso autônomo (simpático e parassimpático – ver *Capítulo 5*), que apresenta uma ação integradora na homeostase (Figura 9.1).

O SNC é constituído pelo encéfalo (envolto pela caixa craniana) e pela medula espinal. O encéfalo, por sua vez, pode ser subdividido em três grandes áreas: cérebro (constituído pelo telencéfalo e diencéfalo), tronco encefálico (mesencéfalo, ponte e bulbo) e cerebelo. Esse sistema é considerado o mais complexo sob o ponto de vista funcional; é responsável pela relação com o ambiente externo por intermédio do sistema nervoso somático e pelo controle do ambiente interno do organismo, exercendo essa atividade por meio do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático (Figura 9.2). O sistema nervoso somático é formado por neurônios sensoriais e motores, os quais estão sujeitos ao controle consciente para gerar ações motoras voluntárias, resultantes da contração de músculos esqueléticos. O SNC detecta estímulos externos e internos, tanto físicos quanto químicos, e desencadeia as respostas musculares e glandulares. Assim, é responsável pela integração do organismo com o meio ambiente interno e externo, exercendo caráter de organização e controle das funções do organismo.

As substâncias químicas com ação no SNC são conhecidas desde os tempos primitivos, tanto por seus efeitos benéficos quanto pelos maléficos, e representam um grupo de agentes farmacológicos de muita utilidade em Medicina Veterinária. Estes agentes são recursos valiosos sem os quais, por exemplo, os procedimentos cirúrgicos e a abordagem clínica segura em animais selvagens não poderiam ser realizados. São empregados tanto na contenção química de animais selvagens como de domésticos, para o tratamento de convulsões, de processos dolorosos, na redução da febre e da êmese e em transtornos do comportamento animal e do movimento.

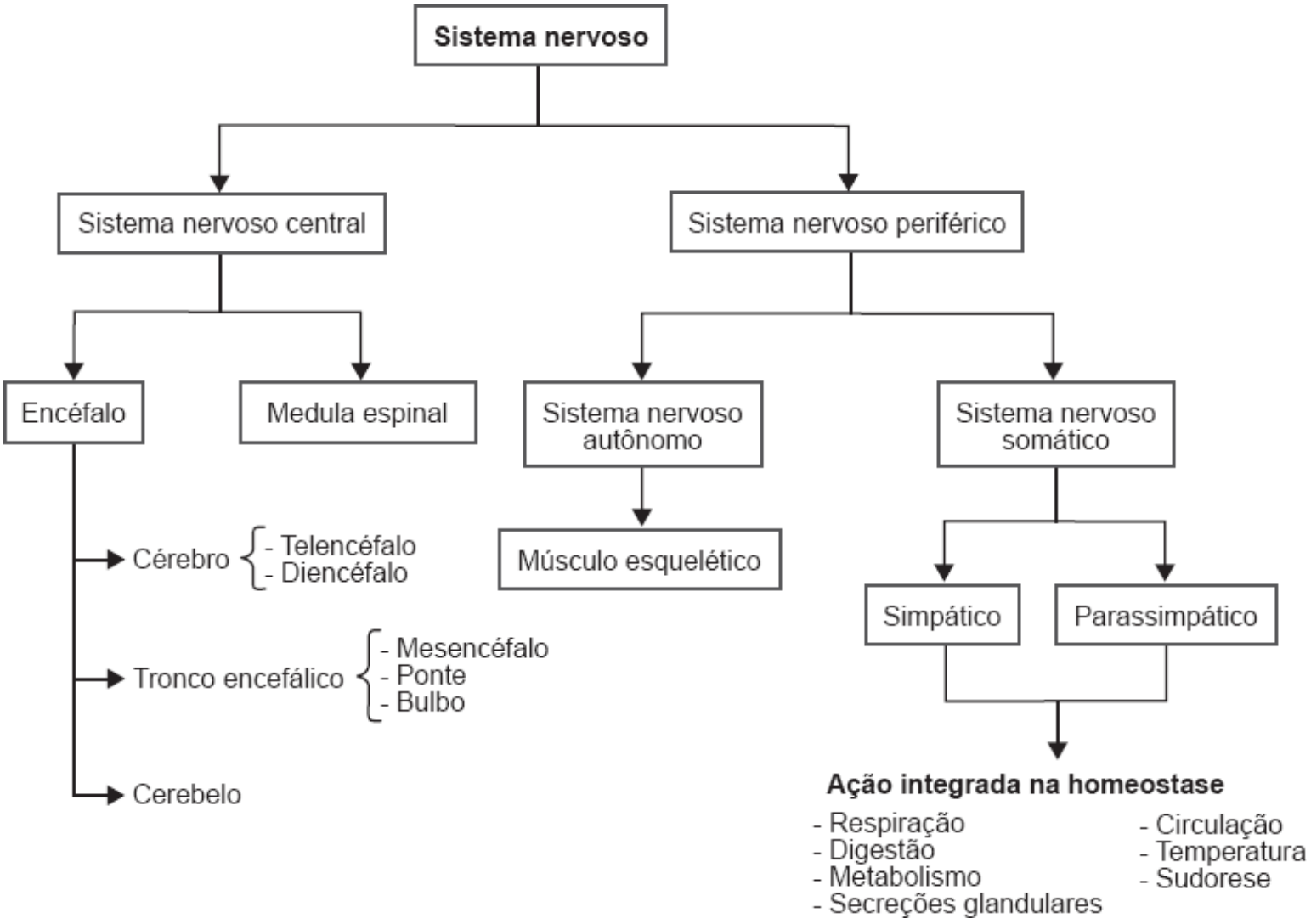
Na atualidade muito se conhece sobre os mecanismos pelos quais estas substâncias químicas agem no SNC, dado o avanço da Ciência nas áreas de Farmacologia, Fisiologia, Bioquímica e outras, com contribuição de novas técnicas como aquelas da biologia molecular. No entanto, ainda há muitos aspectos a serem conhecidos sobre os mecanismos fundamentais que regulam a atividade do SNC e seus mecanismos nas diversas espécies animais.

O SNC é constituído por neurônios, células da glia (ou neuróglia) e vasos sanguíneos. As substâncias químicas com ação no SNC agem fundamentalmente em neurônios, considerados a unidade anatomofuncional

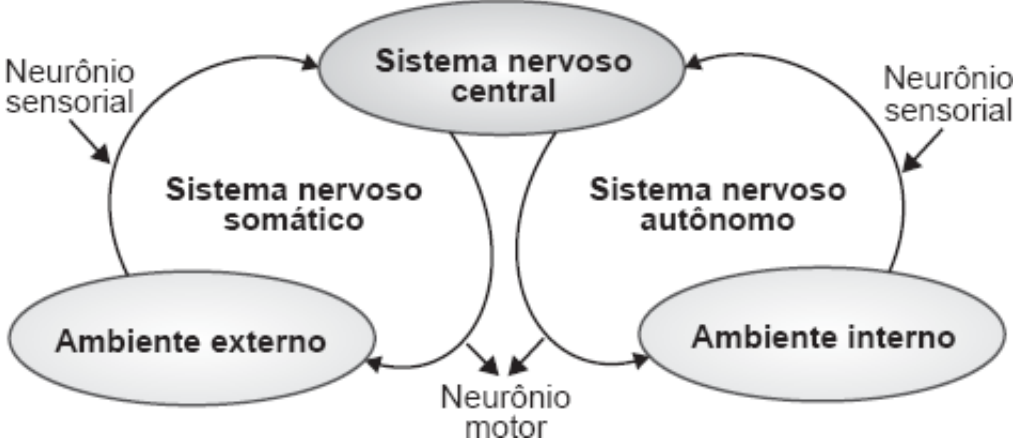
do SNC, modificando seu estado fisiológico e a comunicação entre eles. Participam desta comunicação outras células, como as células gliais, e diversas substâncias químicas produzidas no próprio SNC, bem como de origem periférica que atingem este local.

NEURÔNIOS

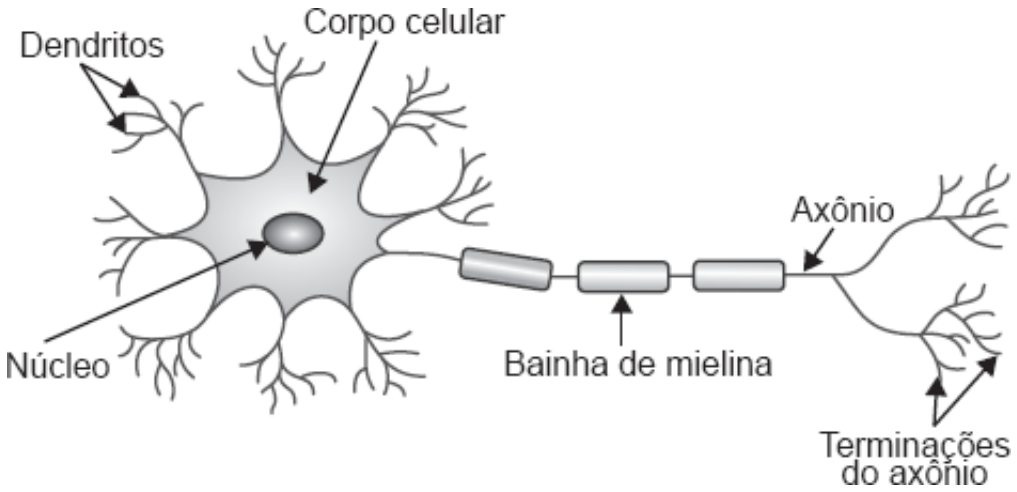
Os neurônios se interconectam de modo específico e preciso, formando os chamados circuitos neurais. Através desses circuitos, o organismo é capaz de produzir respostas estereotipadas que constituem os comportamentos fixos e invariáveis, como, por exemplo, os reflexos, ou então, produzir comportamentos variáveis em maior ou menor grau. Existem diversos tipos de neurônios, com diferentes funções, dependendo da sua localização e estrutura morfológica, mas em geral são constituídos pelos mesmos componentes básicos (Figura 9.3):



■ **Figura 9.1** Divisões do sistema nervoso.



■ **Figura 9.2** Relação do sistema nervoso central com o sistema nervoso somático e o sistema nervoso autônomo por meio de neurônios sensoriais (aferentes) e motores (eferentes).



■ **Figura 9.3** Neurônio.

- **Dendritos:** projeções que transmitem os impulsos para o corpo celular do neurônio ou para o axônio
- **Corpo celular:** constituído de núcleo, citoplasma e citoesqueleto; dá suporte metabólico a toda a célula
- **Axônio:** prolongamento único que se origina do corpo celular; responsável pela condução do impulso nervoso para o próximo neurônio, podendo ser revestido ou não por mielina.

CÉLULAS GLIAIS

As células gliais (ou neuróglia, glia, gliócitos) são menores e em maior número que os neurônios. Elas apresentam diferentes formas e funções; são responsáveis pela sustentação, proteção e nutrição dos neurônios, e atuam isolando os neurônios uns dos outros, evitando interferências na condução do impulso nervoso. As células gliais ainda regulam a composição química dos líquidos intercelulares, removem excretas e fagocitam restos celulares do sistema nervoso. Há dois tipos distintos morfológica e funcionalmente de células gliais, de acordo com sua origem embriológica: a **micróglia,** de origem mesodérmica, e a **macróglia**, de origem ectodérmica.

A micróglia consiste em macrófagos especializados que agem como a primeira e a principal forma de defesa imune ativa no SNC. Quando ocorre uma infecção ou lesão no SNC ou em caso de doenças neurodegenerativas, a micróglia sofre algumas alterações, tornando-se capaz de proliferar e realizar fagocitose. São células pequenas da glia, que apresentam corpo celular alongado e prolongamentos com espículas e correspondem a 10 a 15% de todas as células do tecido nervoso. A micróglia é bastante sensível a pequenas mudanças patológicas no SNC e esta sensibilidade é conseguida, em parte, pela presença de canais de potássio que respondem a pequenas mudanças deste íon no meio extracelular.

Os tipos de células principais que compõem a macróglia são os oligodendrócitos, os astrócitos e os ependimócitos (ou células ependimárias). Os oligodendrócitos são responsáveis pela mielinização dos axônios no SNC, e as células de Schwann têm essa função no sistema nervoso periférico. Os astrócitos apresentam várias funções: dão sustentação mecânica ao tecido nervoso; recobrem a superfície externa dos vasos sanguíneos e essa interação dos astrócitos com as células endoteliais dos capilares constitui a **barreira hematencefálica**; mantêm um microambiente adequado às funções metabólicas dos neurônios; captam neurotransmissores liberados e facilitam o retorno dos precursores aos neurônios para sua reutilização. Os ependimócitos são responsáveis pelo revestimento dos ventrículos e do canal central da medula espinal, constituindo os plexos coroidais, que são responsáveis pela formação do líquido cefalorraquidiano.

Vale destacar que a barreira hematencefálica tem a função de proteger o SNC de substâncias potencialmente neurotóxicas, que, presentes no sangue, poderiam prejudicar o funcionamento dos neurônios. Por outro lado, essa barreira impede que diversos medicamentos cheguem ao SNC e produzam seus efeitos. As substâncias químicas que atravessam essa barreira e atingem o encéfalo são: (1) as lipossolúveis, que se difundem através das membranas celulares; (2) aquelas transportadas através das membranas celulares por meio de canais iônicos (aminoácidos, como o ácido gama-aminobutírico – GABA); e (3) as que penetram no SNC por endocitose (invaginação da membrana), e assim são liberadas dentro do neurônio.

NEUROTRANSMISSÃO E NEUROTRANSMISSORES

A membrana celular do neurônio tem importante papel na neurotransmissão, conduzindo a informação de um neurônio para outro, sempre no sentido dos dendritos para os terminais nervosos, passando pelo corpo celular e pelo axônio. A geração do impulso elétrico na membrana neuronal se dá pelo fato de encontrar-se permanentemente polarizada, com cargas elétricas negativas predominando no meio interior do neurônio em relação ao meio exterior. O deslocamento seletivo de íons sódio (Na^+), potássio (K^+), cloro (Cl^-) e cálcio (Ca^{2+}) para dentro ou para fora do neurônio é responsável pela propagação do impulso nervoso. Inicialmente, íons Na^+, em maior quantidade no exterior da célula, adentram o neurônio, invertendo a polaridade da membrana; a seguir, os canais de Na^+ são inativados e a membrana é repolarizada pela saída de quantidade equivalente de íons K^+. Quando o estímulo elétrico chega ao terminal nervoso há ativação de canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes, que promovem a entrada desse íon no interior do neurônio; isso faz com que as vesículas contendo o neurotransmissor fundam-se à membrana plasmática do neurônio e liberem o neurotransmissor. Uma vez liberado, o neurotransmissor irá atuar em receptores específicos presentes tanto na membrana pré-sináptica quanto na pós-sináptica; a função desses receptores está ligada à transmissão de uma mensagem, quer de forma direta via canal iônico, quer indireta via um segundo mensageiro (para detalhes, ver *Capítulo 3*). Posteriormente, o neurotransmissor pode ser degradado por enzimas presentes na fenda sináptica e seus metabólitos serem recapturados pelo próprio neurônio ou por células da glia, as quais podem também recapturar o neurotransmissor para ser reutilizado. Em geral, a ligação do neurotransmissor com o receptor pré-sináptico modula a síntese e/ou liberação do neurotransmissor e a ligação com o receptor pós-sináptico desencadeia a ativação de proteínas e segundos mensageiros ou a abertura de canais iônicos; no caso da abertura de canais de Cl^-, há a hiperpolarização da membrana do neurônio pós-sináptico, impedindo a transmissão da informação.

Os neurotransmissores são moléculas quimicamente diversas sintetizadas nos neurônios, geralmente no terminal do axônio, a partir de precursores ali presentes. As enzimas de síntese destes neurotransmissores são produzidas no corpo celular do neurônio e transportadas até o terminal neuronal onde estes são sintetizados. Após a síntese, os neurotransmissores são armazenados em vesículas sinápticas, cujo conteúdo é liberado por exocitose pelo impulso nervoso. A membrana vesicular, em seguida, é recuperada por endocitose, e a vesícula reciclada é preenchida com neurotransmissores.

Os neurotransmissores podem ser excitatórios (quando permitem a propagação da informação de um neurônio para outro) ou inibitórios (quando promovem a hiperpolarização da membrana pós-sináptica); a função normal do SNC depende do equilíbrio da liberação de neurotransmissores excitatórios e inibitórios.

As substâncias químicas que agem no SNC produzem seus efeitos por interferir em alguma etapa desde a síntese do neurotransmissor até sua liberação, degradação, armazenamento ou recaptura na fenda sináptica.

Os principais neurotransmissores encontrados no SNC são:

- **Aminoácidos**: os inibitórios são o GABA e a glicina, e os aminoácidos excitatórios são o glutamato e o aspartato
- **Aminas**: acetilcolina, histamina, catecolaminas (dopamina e norepinefrina) e serotonina
- **Peptídios**: opioides (encefalinas, endorfinas e dinorfinas), substância P etc.

Aminoácidos

Há aminoácidos inibitórios que bloqueiam a transmissão do impulso nervoso e aminoácidos que favorecem a transmissão da informação.

Aminoácidos inibitórios

Ácido gama-aminobutírico

O ácido gama-aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibidor do SNC e é sintetizado por interneurônios. Foram descritos três tipos de receptores: $GABA_A$, $GABA_B$ (subtipos GB1 e GB2) e $GABA_C$.

Os receptores $GABA_A$ são ionotrópicos e estão localizados na pós-sinapse. Os principais agonistas desse receptor são: barbitúricos, etanol, benzodiazepínicos, muscimol e gaboxadol (ou THIP – 4,5,6,7-tetra-hidroisoxazolo[5,4-c]piridino-3-ol); os antagonistas são: picrotoxina, bicuculina, cicutoxina, oenantotoxina e flumazenil.

Os receptores $GABA_B$ são metabotrópicos; os agonistas desses receptores são: baclofeno e gama-hidroxibutirato (GHB); os antagonistas são: saclofeno e faclofeno.

Os receptores $GABA_C$ são ionotrópicos e são expressos principalmente na retina; seletivamente ativados por CAMP [ácido (+)-cis-2-aminometilciclopropano-carboxílico] e bloqueados pelo TPMPA [ácido(1,2,5,6-tetra-hidropiridin-4-il) metilfosfínico].

Glicina

A glicina é um neurotransmissor inibitório no SNC, especialmente encontrado na medula espinal, no tronco encefálico e na retina. A glicina pode também promover efeito excitatório ao se ligar ao receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e, assim, aumentar a sensibilidade do mesmo ao glutamato. A glicina, diferentemente dos outros neurotransmissores aminoácidos, não é sintetizada no organismo, sendo obtida a partir da dieta. Foram identificadas cinco isoformas do receptor da glicina, dentre as quais se destacam as subunidades alfa 1-GlyRs, que regula as funções sensoriais, e a alfa 3-GlyRs que inibe a propagação do estímulo nociceptivo para regiões superiores do SNC e serve como substrato molecular para a sensibilização à dor pelo mediador inflamatório prostaglandina E_2, que resulta em inibição da glicina no corno dorsal da medula. Propõe-se que o efeito analgésico dos canabinoides em modelos animais de dor neuropática e inflamatória seja devido à ativação desta isoforma.

Na medula espinal, a glicina é liberada por interneurônios inibitórios chamados células de Renshaw, que limitam a ativação de neurônios motores e possibilitam o relaxamento muscular. A estricnina é um antagonista da glicina, ligando-se a seu receptor sem que o canal de cálcio seja aberto, gerando um estado de hiperexcitabilidade no neurônio; a ação tóxica da estricnina é caracterizada pela rigidez muscular seguida de convulsões, sendo que a morte ocorre por parada respiratória ou exaustão. A toxina tetânica bloqueia a exocitose de glicina, o que leva também a rigidez muscular.

Como agonistas da glicina têm-se taurina e B-alanina, e como antagonista a estricnina.

Aminoácidos excitatórios

Glutamato

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do SNC; é sintetizado a partir de glutamina, por ação da enzima glutaminase, ou também a partir do alfacetoglutarato, um intermediário do ciclo de Krebs, por ação da enzima GABA transaminase, que o converte em glutamato. Após sua atividade no receptor, o glutamato é

retirado da fenda sináptica por proteínas transportadoras, localizadas na membrana de células gliais e no neurônio pré-sináptico. Então, dentro da célula glial, o glutamato é convertido em glutamina (pela enzima glutamina sintetase) e esta é transportada para o interior do neurônio pré-sináptico, sendo novamente convertida em glutamato pela enzima glutaminase e estocada novamente em vesículas.

Os receptores do glutamato podem ser ionotrópicos ou metabotrópicos. Dentre os receptores ionotrópicos têm-se: ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA), cainato e N-metil-D-aspartato (NMDA). Os receptores cainato e AMPA medeiam a despolarização rápida na maioria das sinapses no cérebro e na medula espinal, associados a canais de influxo de íons Na^+. Os receptores NMDA estão relacionados à entrada de íons Ca^{2+} na célula. Dentre todos os grupos de receptores de glutamato, o mais estudado é o NMDA, devido ao seu envolvimento com a neurotoxicidade. O estudo que sugeriu que o glutamato também poderia atuar como uma neurotoxina baseou-se na observação de que injeções de glutamato destruíram as camadas mais internas da retina de camundongos. Essa constatação foi posteriormente replicada e expandida e propôs-se o termo "excitotoxicidade", referindo-se à neurodegeneração causada por aminoácidos excitatórios.

Os receptores metabotrópicos (acoplados à proteína G) do glutamato são subdivididos em três grupos, mGlu I, II e III, os quais possuem atividade mais expressiva na pré-sinapse, regulando, por mecanismo de retroalimentação, a liberação do neurotransmissor.

Experimentos com antagonistas de receptores glutamatérgicos foram pioneiros em demonstrar que o bloqueio da excitotoxicidade exerce efeito neuroprotetor, tanto *in vitro* quanto *in vivo.* Dentre os antagonistas de NMDA estão o MK-801, a memantina e a gaciclidina (GK-11).

O MK-801 é um antagonista não competitivo seletivo dos receptores de NMDA e tem efeito anticonvulsivante quatro vezes mais potente que os benzodiazepínicos, mas promove lesões em regiões corticolímbicas, provavelmente devido à superestimulação da via colinérgica, uma consequência da desinibição de múltiplos caminhos excitatórios convergentes. A memantina é um antagonista não competitivo de NMDA e seu efeito neuroprotetor é amplamente aceito por ser um medicamento aprovado pela Food and Drug Adminstration (FDA – agência reguladora de medicamentos dos EUA) desde 2003. É utilizada na tentativa de reduzir a deterioração cognitiva e a perda das funções diárias em pacientes com doença de Alzheimer em estágios moderado a grave, porém ainda não existem relatos de seu emprego em Medicina Veterinária. O GK-11 é um antagonista não seletivo dos receptores de NMDA que, por ter menor afinidade por esses receptores, é um dos candidatos mais promissores à neuroproteção contra a excitotoxicidade.

Alguns anestésicos, incluindo os voláteis (como halotano, sevoflurano e isoflurano), os barbitúricos (como tiopental e pentobarbital) e o propofol apresentam efeito neuroprotetor em modelos de lesão isquêmica aguda, porém não são capazes de manter esse efeito após muitas horas ou dias. Este efeito é atribuído à potencialização da neurotransmissão GABAérgica, à mediação dos receptores do tipo NMDA e AMPA e consequente redução do influxo de íons Ca^{2+}.

Existem diferentes vias glutamatérgicas. Uma delas se inicia no córtex e seus axônios ramificam-se para a ponte e o núcleo rubro no tronco encefálico, cuja função é excitar os neurônios motores responsáveis por uma ampla variedade de músculos. Ainda no controle motor, os axônios glutamatérgicos nascem no córtex e vão para o neoestriado. Existe ainda uma alça excitatória entre o córtex e o tálamo, que fica ativa durante a atividade motora. As vias glutamatérgicas fazem conexões com o sistema límbico, explicando seu papel na fisiopatologia da psicose, da esquizofrenia e do uso abusivo de drogas. Relata-se também sua participação em outros processos, em particular, naqueles relacionados à aprendizagem e à memória. Esta ação é relacionada à participação do receptor NMDA na plasticidade sináptica e na indução da potencialização a longo prazo (LTP) nos processos de memória, que se refere ao aumento prolongado (horas a dias) na magnitude de uma resposta pós-sináptica a um estímulo pré-sináptico.

Aspartato

Esse aminoácido pertence ao grupo dos aminoácidos não essenciais para os mamíferos. Os receptores do N-metil-D-aspartato (NMDA) pertencem à grande família de receptores ionotópicos do glutamato, estando envolvidos com funções básicas do SNC e com diversas doenças e transtornos neurológicos, como mencionado anteriormente. Sua localização preferencial é na medula espinal, formando um par excitatório/inibitório,

respectivamente, caracterizado por aspartato/glicina, assim como o fazem glutamato/GABA no encéfalo. É rapidamente recapturado pela membrana pré-sináptica após sua atividade excitatória sobre a célula pós-sináptica.

Aminas

Acetilcolina

As funções da acetilcolina no sistema nervoso autônomo, sua síntese, liberação e degradação, bem como de seus receptores, agonistas e antagonistas são descritos em detalhes no *Capítulo 6*; sua atuação nas junções neuromusculares é apresentada no *Capítulo 8*. No SNC estão presentes receptores colinérgicos muscarínicos e nicotínicos. Os receptores muscarínicos centrais predominantes são do subtipo M_1 localizado pós-sinapticamente no córtex, hipocampo e corpo estriado. Quanto ao subtipo M_2, observa-se sua presença nas terminações pré-sinápticas do mesencéfalo e tálamo, ocorrendo em menor densidade no córtex, hipocampo e corpo estriado; a sua função é controlar a liberação da acetilcolina. Os receptores M_3 e M_5 ocorrem no SNC em níveis bem menores que aqueles dos tipos M_1 e M_2; os receptores M_3 são encontrados no córtex e hipocampo, enquanto os M_5 são expressos no corpo estriado. Os receptores do tipo M_4 ocorrem no córtex e hipocampo, sendo sua maior densidade no corpo estriado, onde controlam a liberação de dopamina que modula a atividade motora. Além disto, os receptores muscarínicos estão envolvidos com os processos de atenção e cognição.

Os receptores nicotínicos são ionotrópicos e estão localizados no encéfalo em áreas similares às dos receptores muscarínicos, estando envolvidos em processos de cogniçãoe dor e no controle da liberação de dopamina estriatal. Há evidências de que os receptores nicotínicos centrais participem de transtornos mentais, como esquizofrenia, depressão, dependência a drogas e doença de Alzheimer.

Histamina

A histamina é bastante conhecida por sua atuação nos processos alérgicos, proliferação celular, angiogênese, permeabilidade vascular, anafilaxia e secreção gástrica (para detalhes, ver *Capítulos 18* e *32*). No SNC, a histamina é encontrada principalmente no hipotálamo, e está envolvida com várias funções, como sono-vigília, apetite, secreção hormonal, controle do sistema cardiovascular, termorregulação, memória-aprendizado, entre outras. Há três tipos de receptores para histamina no SNC: H_1, H_2 e H_3. O bloqueio dos receptores H_1 no SNC explica os efeitos colaterais sedativos de muitos anti-histamínicos clássicos, citados no *Capítulo 18*; esta sedação é consequência de sua alta lipossolubilidade, que possibilita a travessia da barreira hematencefálica e interfere no controle sono-vigília. Este efeito colateral dos anti-histamínicos clássicos faz com que sejam empregados como indutores de sono. Os anti-histamínicos mais modernos não conseguem atravessar essa barreira, não produzindo sedação. Quanto aos receptores H_2 presentes no SNC, suas funções ainda não são bem conhecidas. Os receptores histaminérgicos H_3 agem como autorreceptores pré-sinápticos inibindo a síntese e liberação de histamina; têm também função de heterorreceptores, modulando a liberação de vários neurotransmissores, como, por exemplo, serotonina, dopamina, acetilcolina, norepinefrina e GABA. Estudos em animais de laboratório mostraram que os antagonistas dos receptores H_3 induzem um estado de vigília e melhoram a atenção, e acredita-se que esses efeitos sejam mediados pela hiperestimulação de receptores H_1 corticais. Alguns antagonistas dos receptores H_3 de uso ainda experimental são a tioperamida, o ciproxifam e o proxifam.

Norepinefrina

A norepinefrina é uma catecolamina descrita em detalhes no *Capítulo 7*, incluindo os tipos de receptores, agonistas e antagonistas. A maioria dos neurônios da via noradrenérgica está presente no *locus* cerúleo, na ponte e na área tegmental lateral da formação reticular, desempenhando papel crucial nas reações de fuga-luta, bem como no estresse e na vigília. A hiperatividade deste sistema induz a um estado de *arousal* acompanhado por insônia, ansiedade, irritabilidade, instabilidade emocional, paranoia e excitação. A hipoatividade deste sistema leva a hipersonia, respostas embotadas ou apatia. Sua disfunção desempenha papel importante em vários transtornos psíquicos, tais como transtorno de ansiedade, pânico e do humor, bem como na esquizofrenia e na demência.

Dopamina

A dopamina é uma catecolamina envolvida no controle da atividade motora, nos mecanismos de recompensa, nas emoções e ainda em funções cognitivas e endócrinas. As principais vias dopaminérgicas são:

- Via nigroestriatal, com origem na substância negra mesencefálica, controla as zonas motoras involuntárias dos núcleos da base; deterioração das células desta zona dá origem à doença de Parkinson no ser humano
- Via mesolímbica, que conecta a área tegmental ventral ao córtex pré-frontal e ao sistema límbico através das amígdalas, do hipocampo e do núcleo *accumbens*. Essa via é responsável por modular respostas comportamentais e o sistema de recompensa. A ação da dopamina gera euforia, estimulando a busca por experiências semelhantes. Um aumento nos níveis de dopamina nessa via se associa às bases fisiopatogênicas da esquizofrenia no ser humano
- Via mesocortical, que liga a área tegmental ventral aos lobos frontais do córtex cerebral. Está relacionada ao desenvolvimento normal das funções cognitivas, memória, atenção, recompensa e aprendizagem. Também está envolvida na fisiopatogenia da esquizofrenia no ser humano, porém devido à diminuição de dopamina nessa via cerebral
- Via tuberoinfundibular, que tem funções na liberação de hormônios hipofisários, estando em íntima correlação com a atividade da prolactina e o controle do comportamento materno.

Os receptores dopaminérgicos são encontrados no SNC e no sistema nervoso periférico, bem como em diversos tecidos não neuronais. Inicialmente, foram reconhecidos dois tipos de receptores para a dopamina, o D_1 e o D_2. Atualmente, há pelo menos cinco subtipos de receptores de dopamina: D_1, D_2, D_3, D_4 e D_5. Os receptores D_1 e D_5 são membros da família tipo D_1 de receptores de dopamina, enquanto os receptores D_2, D_3 e D_4 são membros da família tipo D_2. Há também alguma evidência que sugere a existência de possíveis receptores de dopamina D_6 e D_7.

Serotonina

A serotonina (ou 5-hidrotriptamina, 5-HT) é uma indolamina; sua síntese, liberação e degradação, bem como os vários tipos de receptores serotoninérgicos, agonistas e antagonistas são descritos no *Capítulo 18*. A grande maioria dos neurônios serotoninérgicos origina-se dos núcleos da rafe e regiões superiores do tronco encefálico; no núcleo supraquiasmático do hipotálamo é fundamental para o controle do ciclo sono-vigília e em outras regiões do hipotálamo regula o comportamento alimentar e outras funções vegetativas. No comportamento adaptativo, a serotonina desempenha papel na modulação do prazer. Seus neurônios fazem sinapses com neurônios motores, controlando os movimentos e o estabelecimento da força dos reflexos. Além disto, a serotonina controla a liberação de alguns hormônios, regula o ritmo circadiano, o sono e o apetite, a imunidade entre outras funções.

Medicamentos que modulam a ação da serotonina são atualmente utilizados, ou estão sendo testados, em transtornos do humor e bipolar, pânico, ansiedade, depressão, esquizofrenia, obesidade, enxaqueca e processos dolorosos. “Drogas de abuso” como o *ecstasy* e o LSD (dietilamida do ácido lisérgico) “mimetizam” alguns dos efeitos da serotonina em algumas células-alvo.

Atualmente, os receptores de 5-HT estão subdivididos em sete classes (5-HT_1 a 5-HT_7), sendo identificados 14 subtipos, com ações centrais e periféricas. Dentro da classe 5-HT_1 há os subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} e 5-HT_{1F}. Na classe 5-HT_2 há três subtipos, dois subtipos de 5-HT_5 e apenas um subtipo de 5-HT_3, 5-HT_4, 5-HT_6 e 5-HT_7. A maioria desses receptores está acoplada a proteínas G que atuam sobre a adenilato-ciclase ou da fosfolipase Cg. Os da classe dos receptores 5-HT_3 são canais iônicos.

Neste capítulo são enfocados os receptores da serotonina relacionados a ações centrais, em particular, aqueles ligados a transtornos depressivos e a alterações comportamentais. Assim, o receptor 5-HT_{1A}, que possui localização pré-sináptica (autorreceptor) e pós-sináptica, controla a temperatura e sua ativação reduz a ansiedade, estando disponível no comércio para uso clínico o agonista parcial buspirona.

O receptor 5-HT_{1B} é um autorreceptor e também heterorreceptor, sendo, atualmente, objeto de investigação, pois os triptanos, agonistas mistos de receptores $5\text{-HT}_{1B}/5\text{-HT}_{2A}$, são clinicamente úteis no tratamento das

cefaleias.

O receptor 5-HT_2 e seus subtipos têm papel no comportamento alimentar, no tratamento da ansiedade (ansiolítico) e da esquizofrenia. Os receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} têm distribuição e função amplas no SNC. Os antagonistas dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} são empregados clinicamente como medicamentos antidepressivos e antipsicóticos. Os receptores 5-HT_{2B} têm papel importante na embriogênese e na periferia.

Os receptores 5-HT_3 estão presentes no SNC e na periferia; os antagonistas desses receptores são empregados como antieméticos (ver *Capítulo 32*) potentes e também já foi relatada ação ansiolítica.

Quanto aos receptores 5-HT_6, relata-se seu envolvimento com a cognição e o receptor 5-HT_7 com o sono.

Peptídios opioides e outros peptídios

Os neurotransmissores peptídios estão presentes na maioria das áreas cerebrais e desempenham papel modulador no SNC; também estão presentes em outras partes do organismo, onde exercem ações específicas.

Os peptídios opioides endógenos são as encefalinas (os pentapeptídios encefalina metionina, encefalina leucina etc.), as endorfinas (alfa, beta e gama) e as dinorfinas (A e B). Esses peptídios atuam em receptores opioides, pertencem à superfamília dos receptores acoplados à proteína G, e estão descritos em detalhes no *Capítulo 15*. A ligação de agonistas a esses receptores acarreta inibição da atividade neuronal. Os receptores e os peptídios opioides são fortemente expressos no SNC. Além de seu envolvimento nas vias de dor, o sistema opioide está largamente representado em áreas cerebrais envolvidas na resposta às substâncias psicoativas, como a área tegmental ventral e núcleo *accumbens*. Os peptídios opioides estão envolvidos em uma grande variedade de funções, regulando funções de respostas ao estresse, de alimentação, de humor, de aprendizado, de memória e imunes.

Os demais peptídios, presentes em concentrações muito baixas no SNC, são hormônios da hipófise (corticotropina, vasopressina), hormônios circulantes (angiotensina, insulina etc.), os hormônios intestinais (colicistocinina, substância P etc.), hormônios hipotalâmicos e vários outros, como, por exemplo, a bradicinina.

A substância P, em particular, favorece a sensação da dor relacionada aos seus aspectos emocionais, enquanto os opioides endógenos inibem a sensação da dor. A ocitocina desencadeia a lactação e promove as contrações uterinas em fêmeas prenhes; em termos comportamentais, influencia a formação de casais e o orgasmo no comportamento sexual. Relata-se que os neurotransmissores peptídios estão também ligados a fatores de crescimento, tendo importância no início do desenvolvimento para divisão e crescimento hormonal e na prevenção da morte neuronal.

Vale ressaltar que um mesmo neurônio pode conter vários mediadores químicos, podendo ser liberados conjuntamente com o advento da despolarização do neurônio; estas substâncias são denominadas **cotransmissores**. Como exemplo de um cotransmissor tem-se a substância P em relação à acetilcolina; ambas substâncias químicas são estocadas em vesículas sinápticas diferentes dentro de uma mesma terminação neuronal. O estímulo nervoso libera ambos neurotransmissores na fenda sináptica de forma independente, mas embora este neurônio libere preferencialmente acetilcolina, quando em baixa atividade a substância P também é liberada.

CLASSIFICAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS QUE ATUAM NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

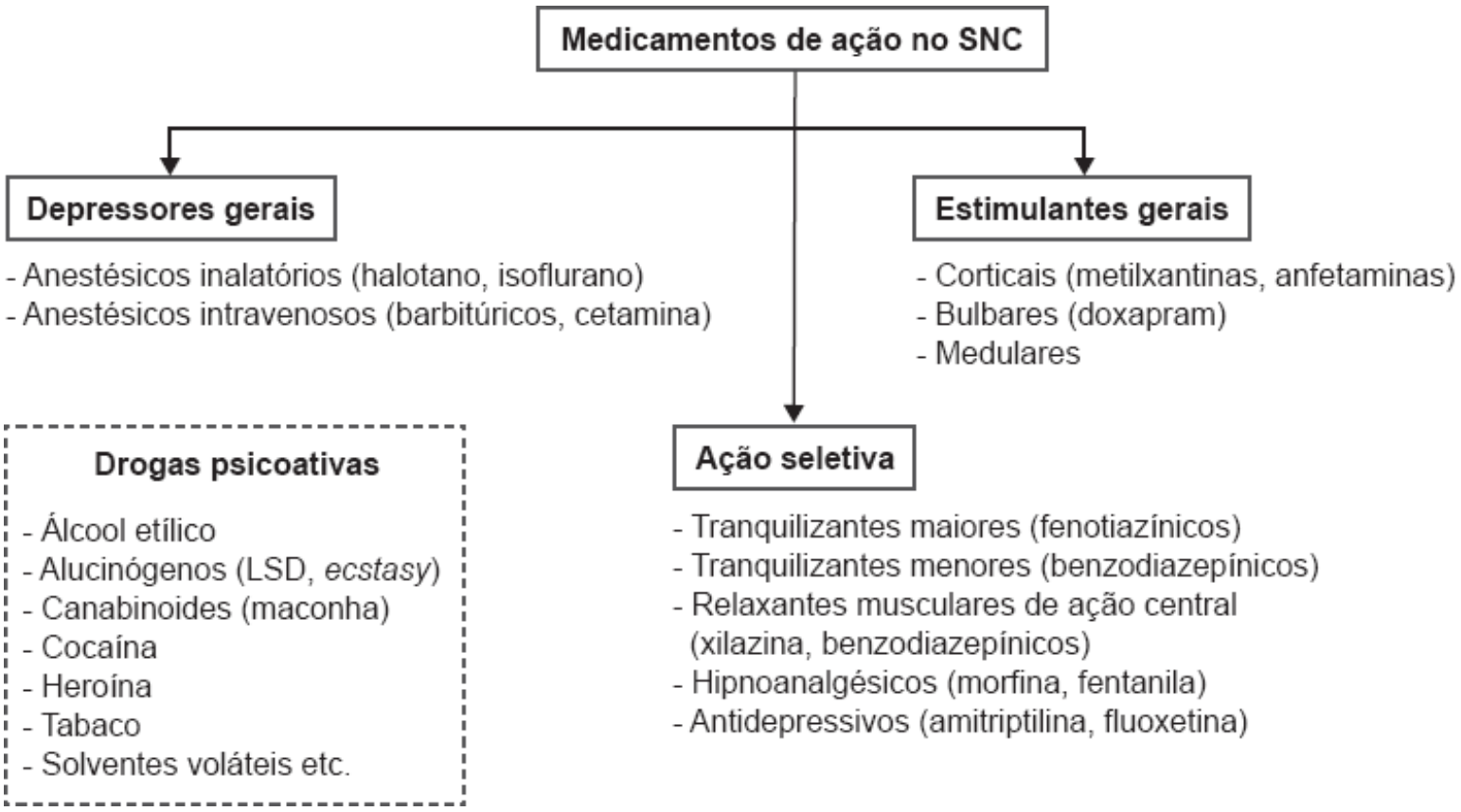
Há vários critérios empregados para classificar as substâncias químicas que atuam no SNC. Um desses critérios considera as substâncias químicas de ação central empregadas com finalidade terapêutica (os medicamentos); contudo algumas delas podem induzir ao uso abusivo e causar toxicidade, além das chamadas “drogas psicoativas” de uso recreativo pelo ser humano. Essas drogas psicoativas são também chamadas de “drogas psicotrópicas”, por alterarem o funcionamento cerebral, causando modificações no estado mental, no psiquismo. Assim, por exemplo, na lista de substâncias contidas na 10ª edição da Classificação Internacional de Doenças – CID-10, publicação da Organização Mundial da Saúde (OMS), em seu capítulo V (Transtornos Mentais e de Comportamento), inclui: álcool, opioides (morfina, heroína, codeína, diversas substâncias sintéticas), canabinoides (maconha), sedativos ou hipnóticos (barbitúricos, benzodiazepínicos), cocaína, outros estimulantes

(como anfetaminas e substâncias relacionadas à cafeína), alucinógenos, tabaco, solventes voláteis etc.

Em Medicina Veterinária opta-se por classificar as substâncias químicas que atuam no SNC pelo seu uso terapêutico mais proeminente. Assim, os medicamentos que atuam no SNC são classificados em depressores e estimulantes gerais ou não seletivos do SNC e aqueles que modificam seletivamente as funções cerebrais. Não são aqui abordadas as drogas psicoativas, embora nas estatísticas do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) apontem casos de intoxicação animal causados por "drogas de abuso".

Deve ser salientado que quando se faz menção a medicamentos de ação geral ou não seletiva no SNC se refere àqueles que atuam em todo o encéfalo, porém não de forma homogênea, uma vez que as primeiras regiões a serem atingidas são as corticais e as últimas são os centros ligados ao controle cardiovascular e respiratório; se isso não ocorresse, essas substâncias não teriam uso terapêutico, pois afetariam todas as regiões de maneira similar, comprometendo o funcionamento de centros vitais do encéfalo.

A Figura 9.4 ilustra a classificação dos medicamentos que atuam no SNC de interesse em Medicina Veterinária, bem como mostra alguns exemplos de drogas psicoativas. Deve ser salientado que quando se emprega um medicamento visando sua atuação no SNC, não se exclui a possibilidade da ocorrência de efeitos periféricos.



■ **Figura 9.4** Classificação dos medicamentos que atuam no sistema nervoso central (SNC) de interesse em Medicina Veterinária e alguns exemplos de "drogas psicoativas".

Depressores gerais (não seletivos)

Os medicamentos deste grupo de maior interesse em Medicina Veterinária são os anestésicos inalatórios (para detalhes, ver *Capítulo 10*) e os anestésicos intravenosos e outros parenterais, como, por exemplo, os barbitúricos, cetamina, tiletamina e propofol (para detalhes, ver *Capítulo 11*).

Estimulantes gerais (não seletivos)

Os estimulantes gerais (não seletivos) promovem a ativação de todo o SNC, podendo causar convulsões; são classificados em corticais, bulbares e medulares porque promovem a estimulação dessas áreas preferencialmente, mas à medida que se aumenta a dose perdem a sua especificidade, levando ao

aparecimento das convulsões.

Dentre os **estimulantes corticais** têm-se as anfetaminas e as metilxantinas; ambas não têm indicação de uso em Medicina Veterinária, visando a seus efeitos no SNC. As anfetaminas em seres humanos foram indicadas como anorexígenos e o metilfenidato é indicado atualmente para o tratamento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). As metilxantinas são alcaloides encontrados no chá (teofilina), café (cafeína) e cacau (teobromina). Como a solubilidade das metilxantinas é baixa, torna-se necessário formar complexos com outras substâncias para torná-las mais solúveis; é o caso da teofilina e da etilenodiamina que dá origem à aminofilina. As metilxantinas além de estimularem o SNC, são capazes de relaxar a musculatura lisa, principalmente a brônquica (para detalhes, ver *Capítulo 26*), e promover diurese.

Os **estimulantes bulbares**, também chamados de analépticos respiratórios, estimulam especialmente o centro respiratório e, em um segundo momento, o centro vasomotor; em doses maiores causam convulsões. Agem sobre o centro respiratório, elevando a ventilação pulmonar, sendo esse efeito maior quando ocorre depressão deste centro pelo uso de barbitúricos, hidrato de cloral, entre outros. Fazem parte desse grupo a picrotoxina, o pentilenotetrazol, a niquetamida, o amifenazol, o etamivam e o doxapram; apenas este último está disponível no comércio para uso terapêutico.

Os **estimulantes medulares** estimulam de forma preponderante a medula espinal. O principal representante desta categoria é a estricnina, um alcaloide oriundo da planta *Strychnus nux-vomica*, que não tem indicação terapêutica devido a sua estreita margem de segurança. A estricnina age indiretamente, inibindo seletivamente a neurotransmissão inibitória (inibição da inibição), o que leva ao aumento da atividade neuronal e aumento exagerado da atividade sensorial de todo o SNC. É um bloqueador de receptores da glicina, mediador dos neurônios medulares, causando hiperpolarização dos motoneurônios e inibindo as células de Renshaw, responsáveis pela condução seletiva de impulsos excitatórios alternados para músculos antagônicos. Além disso, em doses elevadas, a estricnina é também um inibidor da liberação do GABA, que é um dos principais neurotransmissores inibitórios do SNC.

Medicamentos que modificam seletivamente a função do sistema nervoso central

Os principais representantes deste grupo são: tranquilizantes, agonistas de receptores α_2-adrenérgicos e relaxantes musculares de ação central (para detalhes, ver *Capítulo 14*), bem como os hipnoanalgésicos (*Capítulo 15*) e antidepressivos (*Capítulo 16*), além dos analgésicos antipiréticos (*Capítulo 20*).

As drogas psicoativas (LSD, canabinoides, cocaína etc.) também modificam seletivamente as funções do SNC, podendo promover tanto efeitos excitatórios como depressores.

CARACTERÍSTICAS DOS EFEITOS DE MEDICAMENTO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Existe uma linha contínua entre os diferentes graus de excitabilidade do SNC que variam da “normalidade” para sedação, hipnose, anestesia geral e coma, de um lado, e para o outro, de excitação leve, moderada e intensa até a convulsão. Quando há necessidade da administração de um medicamento de ação no SNC é preciso considerar esse grau de excitabilidade para melhor ajustar a dose para não causar toxicidade.

Outro aspecto importante é considerar a potência e a eficácia (ou efeito máximo) para um medicamento de ação central. Na maioria das vezes, não existe uma correlação entre potência e eficácia (para detalhes, ver *Capítulo 3*), mas, por exemplo, em relação ao efeito analgésico este fato é relevante. Há diferenças de potência entre os analgésicos opioides, porém isso tem pouca importância ao se considerar o ajuste da dose terapêutica. Por outro lado, a eficácia considerando a analgesia produzida pelos opioides é muito superior àquela conseguida com os analgésicos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

Deve ser considerado também o efeito aditivo entre o estado fisiológico do animal e o efeito de medicamentos. Assim, se o animal já apresenta uma certa depressão do SNC, será necessária dose menor do depressor geral para se obter, por exemplo, a anestesia geral. O mesmo ocorre quando são empregados tranquilizantes como medicação pré-anestésica, visando reduzir a atividade do SNC e, consequentemente a dose de anestésico para obtenção da anestesia, o que, por sua vez, diminui a ocorrência de efeitos colaterais e/ou tóxicos produzidos por esses agentes. Este efeito aditivo pode também ser a causa de efeitos indesejáveis

quando da associação de agentes estimulantes.

O **antagonismo farmacológico** (competição pelo mesmo receptor) para os medicamentos que atuam no SNC apresenta menor possibilidade de uso em situações clínicas. Assim, observa-se antagonismo farmacológico no receptor GABAérgico entre os benzodiazepínicos e o flumazenil; no receptor α_2-adrnérgico entre a xilazina e a ioimbina. O **antagonismo fisiológico** é mais frequentemente encontrado; neste caso os medicamentos não agem no mesmo receptor, mas agem em sistemas diferentes, cujos efeitos são antagônicos.

Finalmente, quando se emprega um medicamento de ação no SNC ou associação desses agentes deve-se atentar às suas características farmacocinéticas, em particular, a meia-vida, para não ser surpreendido por efeitos colaterais ou indesejáveis desses medicamentos, inclusive na suspensão gradativa de medicamentos administrados por períodos prolongados.

BIBLIOGRAFIA

Arneric, S.P.; Holladay, M.; Williams, M. Neuronal nicotinic receptors: A perspective on two decades of drug discovery research. *Biochemical Pharmacology*, v. 74, n. 8, p. 1092-1101, 2007.

Aznar, S.; Hervig, M.E.S. The 5-HT2A serotonin receptor in executive function: implications for neuropsychiatric and neurodegenerative diseases. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. v. 64, p. 63-82, 2016.

Beaulieu, J.M.; Espinoza, S.; Gainetdinov, R.R. Dopamine receptors – IUPHAR review 13. *British Journal of Pharmacology*, v. 172, n. 1, p. 1-23, 2015.

Beaulieu, JM.; Gainetdinov, R.R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological Reviews*, v. 63, n. 1, p. 182-217, 2011.

Berridge, C.W. Noradrenergic modulation of arousal. *Brain Research Reviews*. v. 58, n. 1, p. 1-17, 2008

Berridge, C.W.; Arnsten, A.F.T. Psychostimulants and motivated behavior: Arousal and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. v. 37, p. 1976-1984, 2013.

Brown, E.N.; Purdon, P.L.; Van Dort, C.J. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis. *Annual Review of Neuroscience*. v. 34, p. 601-628, 2011.

Cepeda, C.; Hurst, R.S.; Altemus, K.L.; Flores-Hernández, J.; Calvert, C.R.; Jokel, E.S.; Levine, M.S. Facilitated glutamatergic transmission in the striatum of D2 dopamine receptor-deficient mice. *Journal of Neurophysiology*. v. 85, n. 2, p. 659-670, 2001.

Deurwaerdère, P. De; Giovanni, G. Di. Serotonergic modulation of the activity of mesencephalic dopaminergic systems: therapeutic implications. *Progress in Neurobiology*.

Docherty, J.R. Subtypes of functional alpha1- and alpha2-adrenorreceptors. *European Journal of Pharmacology*. v. 361, n. 1, p. 1-15, 1998.

Docherty, J.R. Subtypes of functional α1-adrenorreceptor. *Cellular and Molecular Life Sciences*. v. 67, p. 405-417, 2010.

Dutertre, S.; Becker, C.M.; Betz, H. Inhibitory glycine receptors: An update. *Journal of Biological Chemistry*. v. 287, n. 48, p. 40216-40223, 2012.

Feuerstein, T.J. Presynaptic receptors for dopamine, histamine, and serotonin. *Handbook of Experimental Pharmacology*. v. 184, p. 289-338, 2008.

Golan, D.; Tashjian Jr., A.; Armstrong, E.; Armstrong, A. *Príncipios de farmacologia*.

Hökfelt, T.; Broberger, C.; Xu, Z.Q.D.; Sergeyev, V.; Ubink, R.; Diez, M. Neuropeptides – An overview. *Neuropharmacology*. v. 39, p. 1337-1356, 2000.

Jaber, M.; Robinson, S.W.; Missale, C.; Caron, M. G. Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology*. v. 35, n. 11, p. 1503-1519, 1996.

Johnston, G.A.R. GABA(A) receptor channel pharmacology. *Current Pharmaceutical Design*. v. 11, n. 15, p. 1867-1885, 2005.

Kettenmann, H.; Ranson, B.R. *Neuroglia*. 3 ed. Oxford: Oxford University Press; 2013.

Koppen, C.J.van; van Koppen, C.J.; Kaiser, B. Regulation of muscarinic acetylcholine receptor signaling. *Pharmacology & Therapeutics*. v. 98, n. 2, p. 197-220, 2003.

Lanciego, JL.; Luquin, N.; Obeso, J.A. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 2, n. 12, 2012.

Langmead, C.J.; Watson, J.; Reavill, C. Muscarinic acetylcholine receptors as CNS drug targets. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 117, n. 2, p. 232-243, 2008.

Lieberman, P. Histamine, antihistamines, and the central nervous system. In *Allergy and Asthma Proceedings*, v. 30, p. 482-486, 2009.

Lynch, J.W. Native glycine receptor subtypes and their physiological roles. *Neuropharmacology*. v. 56, p. 303-309, 2009.

Margeta-Mitrovic, M.; Yuh Nung Jan; Lily Yeh Jan. A trafficking checkpoint controls $GABA_B$ receptor heterodimerization. *Neuron*, v. 27, n. 1, p. 97-106, 2000.

Nedergaard, M.; Ransom, B.; Goldman, S.A. New roles for astrocytes: Redefining the functional architecture of the brain. *Trends in Neurosciences*, v. 26, p. 523-530, 2003.

Palacios, J.M. Serotonin receptors in brain revisited. *Brain Research*. 2015.

Pertovaara, A. The noradrenergic pain regulation system: A potential target for pain therapy. *European Journal of Pharmacology*. v. 716, p. 2-7, 2013.

Stengel, P.W.; Gomeza, J.; Wess, J.; Cohen, M.L. M2 and M4 receptor knockout mice: muscarinic receptor function in cardiac and smooth muscle *in vitro*. *J Pharmacol Exp Ther*, v. 292, n. 3, p. 877-, 2000. Retrieved from http://jpet.aspetjournals.org/cgi/content/abstract/292/3/877\nhttp://jpet.aspetjournals.org/content/292/3/877.full.pdf.

Tank, A.W.; Wong, D.L. Peripheral and central effects of circulating catecholamines. *Comprehensive Physiology*, v. 5, n. 1, p. 1-15, 2015.

Vongpatanasin, W.; Kario, K.; Atlas, S.A.; Victor, R.G. Central sympatholytic drugs. *Journal of Clinical Hypertension*. v. 13, n. 9, p. 658-661, 2011.

Watanabe, M.; Maemura, K.; Kanbara, K.; Tamayama, T.; Hayasaki, H. GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. *Int Rev Cytol*. v. 213, p. 1-47, 2002.

Zhang, J.; Xiong, B.; Zhen, X.; Zhang, A. Dopamine D1 receptor ligands: Where are we now and where are we going. *Medicinal Research Reviews*. v. 29, n. 2, p. 272-294, 2009.

Zhong, H.; Minneman, K.P. Alpha1-adrenorreceptor subtypes. *European Journal of Pharmacology.* v. 375, n. 1-3, p. 261-276, 1999.

10

Anestésicos Inalatórios

Denise Tabacchi Fantoni | Silvia Renata Gaido Cortopassi | Maria Martha Bernardi

HISTÓRIA DA ANESTESIA CIRÚRGICA

Uma das grandes preocupações desde a Antiguidade foi a abolição da dor. Neste sentido, existem relatos do emprego de agentes derivados do ópio, bebidas alcoólicas, maconha, haxixe, entre outros, utilizados para minimizar o desconforto do paciente, sobretudo aquele ocasionado pelo ato cirúrgico. Na verdade, não eram conhecidas nem mesmo as técnicas de antissepsia adequadas e a realização de cirurgias delicadas era praticamente impossível. Por não existirem métodos eficientes que promovessem adequado alívio da dor, os pacientes eram submetidos à cirurgia por meio de contenção física e emprego de substâncias tais como o álcool, o que tornava o trabalho do cirurgião inexequível.

Não obstante o fato de o éter ter sido descoberto já em 1540 por Valerius Cordus, até o início do século 19 este agente, assim como o óxido nitroso, era usado apenas em festas e reuniões de amigos para alegrar seus participantes. Por este motivo, o óxido nitroso foi durante muitos anos conhecido como gás hilariante. De forma fortuita, Horace Wells, um dentista de Boston, percebeu que o gás hilariante possuía propriedades analgésicas e, após seu emprego em alguns pacientes, convidou a comunidade médica para exibição pública de sua descoberta no Hospital Massachusetts. No momento da incisão, o paciente se agitou e a plateia, acreditando que o paciente tinha manifestado dor, não aprovou o novo agente. No entanto, William Morton, que conhecia o trabalho de Wells, passou a fazer testes com o éter até que conseguiu outra oportunidade, no dia 16 de outubro de 1846, para apresentar este agente aos médicos do Massachusetts, que desta feita foi um grande sucesso. O resultado alcançado com o éter foi amplamente divulgado, e a comunidade médica e seus pacientes passaram rapidamente a se beneficiar desta nova descoberta, que, sem dúvida alguma, revolucionou totalmente o tratamento cirúrgico da época. A Igreja Católica, presa a interpretações rigorosas de passagens da Bíblia, proibia a utilização dos anestésicos no trabalho de parto, pautando-se no Gênesis, que diz: “Entre dores darás à luz teus filhos.” Entretanto, a rainha Vitória, por ocasião de seu último parto, exigiu a presença de John Snow, o mais famoso anestesista da época, que a anestesiou com o clorofórmio. Naquela ocasião, o clorofórmio já vinha sendo empregado em alguns locais em detrimento do éter por ser mais barato e de efeito mais duradouro. Logo a seguir, o éter foi substituído pelo clorofórmio em muitos locais. A rainha Vitória contribuiu amplamente para a aceitação final dos anestésicos na prática cirúrgica.

Os agentes inalatórios utilizados inicialmente apresentam características indesejáveis, pois, além de serem explosivos e inflamáveis, eram responsáveis por altas taxas de mortalidade. Assim, os anestésicos gerais intravenosos foram empregados em algumas circunstâncias no lugar dos agentes inalatórios, principalmente na Medicina Veterinária. Com o advento do halotano, na década de 1950, e de outros anestésicos halogenados nos anos seguintes, foram incrementadas as técnicas de anestesia.

Para que ocorra anestesia é necessária a presença dos seguintes fatores:

- Hipnose, em que há perda de consciência, que facilita procedimentos cirúrgicos como intubação e ventilação
- Analgesia, que é essencial para o procedimento cirúrgico

- Ausência de respostas reflexas autonômicas frente ao estímulo nociceptivo
- Relaxamento muscular, nem sempre presente, porém facilita a cirurgia e os procedimentos cirúrgicos por reduzir o tônus muscular.

Até o momento não se dispõe de um anestésico geral que preencha perfeitamente todos os requisitos supracitados de forma equilibrada, sendo pouco provável que se encontre uma substância que induza anestesia geral com total perda de consciência e suficiente relaxamento muscular sem promover depressão cardiovascular e respiratória importantes.

ESTÁGIOS CLÍNICOS DA ANESTESIA GERAL

Na metade do século 19 foram descritos, pela primeira vez, alguns sinais que refletiam a profundidade da anestesia geral em pacientes que recebiam éter ou clorofórmio. No início do século 20, mais precisamente em 1920, Guedel, com base nestas observações e em outros sinais, dividiu a anestesia geral em quatro estágios e o terceiro deles – a anestesia cirúrgica – em quatro planos. Sua proposta foi feita inicialmente para o éter, cuja indução anestésica é bastante lenta. Este esquema varia na dependência do anestésico empregado e é totalmente modificado pelo uso de medicação pré-anestésica e associações de agentes anestésicos.

A divisão proposta por Guedel consiste nos seguintes estágios:

- **Estágio I – analgesia**: esta fase inicia-se com a administração do anestésico geral e termina com a perda de consciência. O paciente perde progressivamente a sensação da dor, porém a atividade motora e os reflexos estão presentes
- **Estágio II – delírio**: esta fase se segue à perda de consciência e apresenta como característica respiração irregular e espástica, findando com o retorno à respiração regular e automática. O animal pode apresentar aumento da atividade motora e do tônus muscular, debatendo-se intensamente. Os reflexos palpebrais estão presentes; observam-se movimentos oculares erráticos, pupilas dilatadas, porém que reagem à luz, e, às vezes, movimentos de deglutição, náuseas e vômitos. Com frequência, esta fase apresenta riscos para os animais, tanto na indução anestésica como na recuperação da anestesia. Uma das funções mais importantes da medicação pré-anestésica é evitar ou minimizar esta fase ao máximo. A excitação observada parece ser consequente à inibição de vias inibidoras reticuloespinais, ou, segundo alguns autores, decorrente da liberação paradoxal de um neurotransmissor excitatório
- **Estágio III – anestesia cirúrgica**: estende-se do final do estágio II, quando cessam os movimentos espontâneos e a respiração torna-se automática e regular, e termina com o aparecimento de movimentos erráticos do globo ocular. Além disso, os reflexos desaparecem gradativamente, advém um relaxamento muscular completo e, com o aumento da concentração do anestésico, a respiração torna-se pouco a pouco mais superficial. Esta fase foi dividida em quatro planos, cujos sinais físicos são específicos para cada um deles. Para diferenciá-los levam-seem conta: tipo de respiração, movimentos do globo ocular, presença ou ausência de reflexos e tamanho das pupilas. No **1º plano** observam-se respiração regular e automática, associada a movimentos errantes do globo ocular (nistagmo), observados principalmente no cavalo, desaparecimento dos reflexos laringotraqueal e interdigital. Ainda no equino verifica-se lacrimejamento. No **2º plano** verifica-se que a respiração gradativamente se torna menos profunda e cessam os movimentos do globo ocular. O reflexo palpebral se torna ausente no final deste plano, assim como o laringotraqueal nos gatos. No **3º plano**, a respiração se torna preferencialmente abdominal, com esforço inspiratório torácico. O reflexo corneal torna-se ausente neste plano. Finalmente, no **4º plano** o animal apresenta respiração exclusivamente abdominal, pupilas dilatadas, sem reação à luz, e total flacidez muscular
- **Estágio IV – paralisia respiratória**: esta fase se inicia com a parada respiratória e termina com insuficiência respiratória. Este último sintoma é característico desta fase, porém poderá ocorrer também colapso vasomotor, se a respiração for suprida artificialmente. As pupilas ficam dilatadas, podendo sobrevir a morte caso se mantenha a administração do anestésico e a respiração não seja assistida. Os sinais e sintomas dos estágios da anestesia por éter estão descritos no Quadro 10.1.

É importante lembrar que estes sinais podem variar de acordo com o anestésico empregado. Assim, o óxido nitroso não é capaz de induzir bom grau de relaxamento muscular quando utilizado isoladamente ao passo que o enflurano produz mioclonias e mais excitação do que os demais, dificultando a avaliação correta do plano de anestesia.

O emprego do anestésico inalatório isoladamente não é usual; as associações com medicamentos com outras propriedades farmacológicas é uma prática mais sensata, pois se utilizam menores doses dos agentes individualmente minimizando a ocorrência de efeitos adversos. Na anestesia clínica, deseja-se que a anestesia produza perda de consciência, analgesia e relaxamento muscular, diminuindo ou bloqueando a resposta adrenérgica frente ao estímulo doloroso. Assim sendo, pode-se induzir a anestesia com um anestésico geral intravenoso, como, por exemplo, o propofol associado ou não a um hipnótico como o midazolam e mantê-la com anestésico inalatório, como, por exemplo, o isoflurano, com a suplementação de um analgésico opioide forte ou de anestésico local; o relaxamento muscular pode ser promovido por um bloqueador neuromuscular, por exemplo, o vecurônio.

ANESTÉSICOS GERAIS POR INALAÇÃO

Muitas substâncias apresentam atividade anestésica, porém o seu emprego como medicamento na clínica é restrito a apenas algumas delas. Neste sentido, verifica-se que, embora apresentem propriedades requeridas para serem consideradas um bom anestésico, exibem outras que as tornam inadequadas para tal procedimento. No Quadro 10.2 são descritas as propriedades ou os efeitos de um anestésico inalatório ideal. Infelizmente, até o momento, não se encontrou um agente que apresente todas estas qualidades.

Classificação

Os anestésicos inalatórios podem ser divididos, do ponto de vista **físico**, em gasosos e voláteis e, **quimicamente**, em orgânicos e inorgânicos. O Quadro 10.3 mostra a classificação dos principais anestésicos inalatórios disponíveis.

QUADRO 10.1 Sinais e sintomas da anestesia geral por éter.

		Respiração	Movimento ocular	Tamanho da pupila	Reflexos oculares	Tônus muscular	Resposta respiratória à incisão cutânea
Estágio I		Normal	Voluntário	Normal	Normais	Normal	Normal
Estágio II		Rápida e irregular	Errático	Dilatada	Palpebrais presentes	Aumentado	–
Estágio III	Plano 1	Automática e regular	–	Miose	Corneal e palprebral presentes	Perda gradual do tônus muscular	–
	Plano 2	Superficial e regular	Ausente	Miose	Corneal presente e palpebral ausente	–	Sem resposta
	Plano 3	Torácica	–	Normal	Palpebral e corneal ausentes	–	–
	Plano 4	Torácica até	–	Dilatada	Pupilar sem	–	–

		parada respiratória			resposta à luz		
Estágio IV: morte iminente		Apneia	Ausente	Totalmente dilatada	Ausentes	Flacidez	Ausente

QUADRO 10.2 Quesitos de um anestésico inalatório ideal.

Quesito		Qualidades
Propriedades físico-químicas		Ser inerte, não inflamável, não explosivo, ter ponto de ebulição baixo, não reagir com substâncias alcalinas, baixa solubilidade em borrachas e plásticos, ser estável na presença do ar, da luz e em contato com metais; ser líquido, ter odor agradável
Características	Farmacocinéticas	Promover rápida indução e recuperação anestésicas, não ser irritante para os tecidos
	Efeitos centrais	Deprimir reversivelmente o sistema nervoso central, produzir analgesia com relaxamento muscular e mínima depressão respiratória, não ser convulsivante
	Efeitos periféricos	Não ter efeitos cardiovasculares nem efeitos tóxicos renais e hepáticos; não apresentar toxicidade para quaisquer outros tecidos, seus metabólitos não devem ser tóxicos

Os anestésicos gerais inalatórios mais empregados em Medicina Veterinária são o óxido nitroso, o halotano, o enflurano e o isoflurano. O metoxiflurano já não é utilizado há alguns anos, pela sua toxicidade. Dentre os mais modernos, citam-se o sevoflurano e o desflurano.

Potência

Para a comparação das potências anestésicas dos anestésicos gerais inalatórios, introduziu-se a unidade denominada **CAM**, isto é, concentração alveolar mínima. É definida como a concentração alveolar mínima de anestésico, a uma atmosfera de pressão, que produz imobilidade em 50% dos seres humanos ou de animais submetidos a estímulos dolorosos, como os de uma incisão cirúrgica. A CAM pode ser expressa como dose anestésica – DA_{50}.

A CAM de um anestésico é determinada em laboratório, com animais hígidos e sem a utilização de qualquer outro medicamento, como tranquilizantes, analgésicos e agentes de indução. Normalmente, varia muito pouco em animais da mesma espécie, não sofrendo interferência importante em decorrência do sexo, duração da anestesia, anemia moderada, hipotensão e dentro de uma faixa de pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial ($PaCO_2$) de 21 a 95 mmHg e pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO_2) de 40 a 500 mmHg. No entanto, alguns fatores fisiológicos e a administração conjunta de determinados medicamentos podem alterar a CAM, como mostra o Quadro 10.4.

Deve-se ter em mente, no entanto, que na dependência da metodologia empregada para a determinação da CAM em uma espécie animal, pode-se encontrar importantes variações na literatura. Por exemplo, na decorrência do estímulo doloroso empregado, da idade do animal na qual se pesquisou a CAM, os valores apresentados podem diferir sobremaneira. Em suíno jovem (9 semanas de idade), a CAM do sevoflurano foi relatada como sendo ao redor de 3,5%, ao passo que em animais com 12 semanas de idade verificaram-se valores da ordem de 4,1%, sendo que o estímulo doloroso empregado nos dois estudos foi o do pinçamento do espaço interdigital.

Outro aspecto importante com relação à CAM é o fato de que esta unidade varia entre as diferentes espécies animais, como mostra o Quadro 10.5. Deve ser enfatizado que a CAM reflete a concentração alveolar do anestésico e não a concentração inspirada ou aquela demonstrada pelo vaporizador. No entanto, valor muito próximo da concentração alveolar e que pode ser facilmente obtido com os analisadores de gases anestésicos é a concentração do anestésico no ar expirado. Assim sendo, conhecendo-se a CAM de determinado anestésico

para cada espécie animal, pode-se estimar a concentração anestésica necessária tanto para a indução como para a manutenção da anestesia. Normalmente, para que se alcance a anestesia cirúrgica propriamente dita, empregam-se valores 1,2 a 1,4 maiores que 1 CAM. Assim, por exemplo, o valor equivalente a 1 CAM de isoflurano para o cão é 1,36 e empregam-se durante a anestesia valores no ar expirado ao redor de 1,8. Este valor da CAM pode ser denominado como CAM_{BAR}, em que BAR significa bloqueio das respostas adrenérgicas induzidas pela cirurgia. A CAM_{BAR} também é conhecida como CAM-expandida, na qual 95% dos pacientes não reagem à dor. Também é expressa como DA_{95}. O valor de CAM no qual o paciente irá despertar está em torno de 0,3 a 0,5 e equivale ao $CAM_{despertar}$.

QUADRO 10.3 Classificação dos anestésicos gerais inalatórios.

Classificação			Anestésico
Inorgânicos			Óxido nitroso
Orgânicos	Líquidos voláteis	Halogenados	Clorofórmio, cloreto de etila, halotano, enflurano, isoflurano, desflurano, sevoflurano
		Não halogenados	Éteres: divinílico, dietílico, metilpropílico, metilisopropílico
	Gasosos		Ciclopropano, etileno

QUADRO 10.4 Fatores que alteram ou não a concentração alveolar mínima (CAM).

Fatores que aumentam a CAM
Hipertermia
Hipernatremia
Drogas estimulantes do SNC (p. ex., anfetaminas, efedrina, levodopa
Fatores que não alteram a CAM
Duração da anestesia
Hiperpotassemia
Hiperosmolaridade
Magnésio
Sexo
$PaCO_2$ (21 a 95 mmHg)
PaO2 (40 a 500 mmHg)
Alcalose metabólica
Pressão arterial > 50 mmHg
Fatores que diminuem a CAM
Acidose metabólica

Hipotensão induzida (PA, 50 mmHg)

Hipotermia

Hiponatremia

Gestação

$PaO_2 < 50$ mmHg

$PaCO_2 > 95$ mmHg

Envelhecimento

Substâncias químicas que causem depressão do SNC (p. ex., medicação pré-anestésica, anestésicos injetáveis, outros anestésicos inalatórios)

Farmacocinética

Os anestésicos inalatórios são administrados pela via pulmonar, por onde o ar alveolar, saturado com o anestésico, entra em contato com o sangue alveolar, sendo assim captado, distribuído e, em última instância, levado ao sistema nervoso central por difusão passiva. Para que isto seja possível, o anestésico inalatório deve possuir pressão de vapor suficiente para fornecer um número adequado de moléculas no estado de vapor para promover anestesia. Quanto mais alta a pressão de vapor, maior a concentração do anestésico administrado. Da mesma forma, quanto mais baixo o ponto de ebulição de um anestésico inalatório, maior a facilidade com que ele se vaporiza, e maior a sua pressão e vapor. Dentre os agentes anestésicos, o desflurano apresenta pressão de vapor mais alta. À temperatura da sala cirúrgica (20 a 24°C), sua pressão de vapor é de 669 mmHg, ou seja, é muito próxima de 1 atm. Seu ponto de ebulição é muito baixo (22,2°C a 1 atm), de tal maneira que ele não pode ser administrado por vaporizadores convencionais, como os demais anestésicos halogenados. Também é importante ressaltar que, devido ao baixo ponto de ebulição, o desflurano líquido vaporiza-se instantaneamente quando o frasco é aberto e exposto à temperatura ambiente. Por isso, os frascos deste agente devem apresentar um dispositivo que impeça seu contato com o ar ambiente. Este problema não ocorre com os demais anestésicos halogenados.

O coeficiente de partição ou solubilidade em um dado meio influencia tanto a captação, a distribuição, como a eliminação destes agentes no organismo. Esse coeficiente reflete a proporção do anestésico que é encontrada em dois meios distintos após ter ocorrido o equilíbrio. No estado de equilíbrio, a pressão de vapor nos dois meios é igual, mas a concentração pode variar bastante. O coeficiente de partição, na verdade, indica a magnitude de tal variação. São três os coeficientes de partição que mais influenciam a dinâmica dos anestésicos inalatórios: coeficiente de partição **sangue:gás**, **óleo:gás** e **borracha:gás**.

O coeficiente de partição **sangue:gás** indica a solubilidade de um anestésico no sangue. Por exemplo, se o coeficiente de partição de determinado agente no sangue é 12, isto indica que, no equilíbrio, a concentração deste agente no sangue é 12 vezes maior do que na fase gasosa (alvéolo). Assim, quanto mais alto este coeficiente, maior o tempo de indução da anestesia, pois o anestésico se dissolve muito no sangue e o tempo necessário para ocorrer o equilíbrio do anestésico entre o sangue e o ar alveolar é, portanto, muito maior. Da mesma forma, este coeficiente também influencia o tempo de recuperação da anestesia. O sevoflurano apresenta coeficiente de partição **sangue:gás** de 0,69, o desflurano 0,42, enquanto para o halotano este valor é da ordem de 2,5.

O coeficiente de partição **óleo:gás** está relacionado com a potência dos anestésicos inalatórios, bem como com o tempo de recuperação da anestesia. Os anestésicos que apresentam solubilidade alta em gorduras são lentamente liberados para a corrente circulatória, sendo, portanto, eliminados pelo sistema respiratório de forma mais tardia, quando comparados aos agentes pouco solúveis. Assim, a recuperação anestésica com estes agentes se processa de maneira muito mais lenta. Pelo fato de o sevoflurano apresentar também um baixo coeficiente de partição **óleo:gás***,* quando se compara o tempo de indução deste agente com o halotano, não se observam diferenças significativas. No entanto, com relação à recuperação da anestesia, verifica-se que esta ocorre muito mais rapidamente com o sevoflurano.

O coeficiente de partição **borracha:gás** reflete a quantidade de anestésico que é absorvida pela borracha. A perda de anestésico na borracha implica diminuição da concentração que é administrada ao paciente.

QUADRO 10.5 Valores da concentração alveolar mínima (CAM), em percentual, nas diferentes espécies animais.

Espécie	Agente				
	Halotano (%)	Enflurano (%)	Isoflurano (%)	Desflurano (%)	Sevoflurano (%)
Homem	0,77	1,70	1,15	4,58	1,70
Cão	0,87	2,20	1,41	10,31	2,10
Gato	0,82	1,20	1,63	–	–
Cavalo	0,90	2,10	1,55	–	2,31
Porco	1,25	1,66	1,45	10,00	–
Ovelha	–	–	1,55	–	–
Rato	1,10	1,00	1,38	–	–
Camundongo	0,95	–	1,41	–	–

Fatores como ventilação pulmonar e débito cardíaco também influenciam a captação, distribuição e eliminação dos anestésicos inalatórios. Assim, a captação dos anestésicos inalatórios se processa de forma eficiente quando o volume minuto é adequado; se, por exemplo, após indução da anestesia com tiopental, ocorrer depressão respiratória evidenciada por diminuição da frequência respiratória (fato que é muito comum com este agente), certamente a captação do anestésico inalatório será inadequada. A condição de higidez pulmonar também garante adequada transferência do anestésico dos alvéolos para o sangue. Em contrapartida, quando os alvéolos se encontram mal perfundidos (p. ex., no enfisema pulmonar), a transferência do anestésico dos alvéolos para o sangue é reduzida, pois neste caso a pressão parcial do agente está baixa.

Da mesma forma, a circulação sanguínea pulmonar afeta a taxa de transferência dos anestésicos inalatórios. Portanto, em situações de baixo débito cardíaco, a transferência é invariavelmente menor. A distribuição do anestésico para os diferentes tecidos depende, sobretudo, do fluxo sanguíneo tecidual. Assim, a concentração do anestésico no cérebro rapidamente equivale à da corrente sanguínea, visto tratar-se de tecido muito vascularizado, o que não ocorre, por exemplo, com o tecido adiposo.

Os mesmos fatores que afetam a captação dos anestésicos inalatórios alteram também a velocidade de eliminação. A solubilidade no tecido adiposo, como foi dito anteriormente, tem grande influência na eliminação dos agentes inalatórios, pois, devido à vascularização deficiente, há lenta liberação do agente para a corrente circulatória e, portanto, para o sistema respiratório, acarretando recuperação anestésica tardia.

Por muitos anos os anestésicos inalatórios foram tidos como gases quimicamente inertes e resistentes a biotransformação no organismo. Atualmente, sabe-se que os anestésicos inalatórios, apesar de serem eliminados *a priori* pelo sistema respiratório, sofrem graus diversos de biotransformação, que varia de acordo com cada agente. A biotransformação ocorre primariamente no fígado, mas também, em menor grau, nos pulmões, rins e sistema digestivo.

A biotransformação não altera a taxa ou a velocidade de indução da anestesia. No entanto, sabe-se que a biotransformação influencia de maneira qualitativa a recuperação da anestesia, especialmente em se tratando de anestésicos muito solúveis no sangue e/ou gorduras.

Os anestésicos inalatórios halogenados são biotransformados principalmente pelas oxidases de função mista, responsáveis pelas reações de oxidação, caracterizadas por desalogenação e O-dealquilação. A

farmacocinética da biotransformação de cada anestésico e o destino de seus metabólitos são determinados por sua estabilidade química e suscetibilidade ao ataque enzimático; por sua solubilidade no sangue e na gordura; pelas concentrações usadas durante a exposição; pela exposição anterior ao agente anestésico; e pelos padrões de ventilação e de fluxo sanguíneo do indivíduo durante o período de excreção do agente e seus metabólitos.

Halotano

Aproximadamente 60 a 80% do halotano absorvido são eliminados inalterados no gás exalado, nas primeiras 2 h após sua administração; o restante continua a ser expirado durante vários dias ou mesmo semanas. As oxidases de função mista, através de processo oxidativo, liberam dois átomos de bromo, o ácido trifluoroacético e o íon cloreto. Além da oxidação, o halotano também sofre redução, havendo formação de 2-cloro-1,1,1-trifluoroetano, o 2-cloro-1,1,1-difluoroetileno, dois metabólitos voláteis e o íon fluoreto. Em seres humanos, também foram identificados dois outros metabólitos conjugados que se ligam, de modo irreversível, com estruturas macromoleculares das células. Por este motivo, o halotano é hepatotóxico.

A biotransformação do halotano ocorre no sistema do citocromo P-450. Portanto, agentes que produzem indução enzimática interferem na biotransformação do halotano. Este anestésico, bem como o enflurano e o metoxiflurano podem também produzir indução enzimática. Além disso, outros agentes podem modificar a biotransformação do halotano; por exemplo, a cimetidina, anti-histamínico do tipo H_2, inibe o processo de redução, sem alterar o processo oxidativo. A exposição prévia ou simultânea a um anestésico que também interage com o sistema do citocromo P-450 pode modificar a biotransformação de um outro agente. Assim, pode-se verificar, por exemplo, que a exposição prévia ao isoflurano pode inibir a biotransformação do halotano. Em animais muito jovens ou muito idosos nos quais existe uma atividade reduzida do citocromo P-450, a taxa metabólica é também alterada. Embora não totalmente comprovado, suspeita-se que fatores como obesidade e sexo influenciem a taxa de biotransformação do halotano.

Enflurano

Cerca de 80% do enflurano administrado podem ser recuperados inalterados no gás expirado; do restante, cerca de 2 a 5% são biotransformados no fígado. Esta quantidade é pequena porque a presença tanto de flúor como de cloro e a ausência de bromo, além da incorporação de uma ligação éter na molécula, aumentam sua estabilidade. Além disso, por apresentar coeficientes **sangue:gás** e **óleo:gás** mais baixos que o halotano, o enflurano é liberado mais rapidamente do tecido adiposo no período pós-operatório, estando exposto à biotransformação por período mais curto. Cerca de 2,4% do enflurano administrado podem ser encontrados na forma de metabólitos na urina, sendo 0,5% deste total representado pelo íon fluoreto e 1,9% por fluoreto orgânico. A meia-vida de excreção do fluoreto é de 37 h e do fluoreto orgânico, 89 h. O único metabólito orgânico identificável, além do fluoreto, é o ácido difluorometoxifluoroacético.

Alguns medicamentos podem alterar a biotransformação do enflurano. Relata-se que o fenobarbital pode aumentar a biotransformação deste agente. No entanto, pacientes humanos que fazem uso crônico de fenobarbital apresentam níveis séricos do íon fluoreto semelhantes aos de indivíduos não expostos. Já pacientes que utilizaram isoniazida e que apresentavam insuficiência renal mostraram níveis elevados de fluoreto após exposição ao enflurano. A isoniazida induz fortemente a taxa de defluoretação dos anestésicos fluorados, como enflurano, metoxiflurano, isoflurano e sevoflurano.

Isoflurano

Com relação ao isoflurano, sabe-se que apenas 0,2% do total deste anestésico inalado é biotransformado. A pequena quantidade de fluoreto e ácido trifluoroacético gerada como produto de degradação do isoflurano é insuficiente para causar dano celular, fato responsável pela ausência de toxicidade renal ou hepática deste agente.

Sevoflurano

Menos de 5% do sevoflurano que é captado sofrem biotransformação. Os principais produtos da biotransformação são os fluoretos inorgânicos, que são rapidamente excretados pela urina. A relativa

insolubilidade deste agente, a pequena taxa de biotransformação, bem como a rápida eliminação, que impedem níveis séricos elevados de fluoreto, diminuem a possibilidade de ocorrer disfunção renal ou hepática. Entretanto, na dependência das condições nas quais o sevoflurano é armazenado, ele pode ser degradado em diferentes substâncias, produzindo vários compostos, como o ácido fluorídrico, substância sabidamente nefrotóxica e irritante para mucosas e sistema respiratório. A formação desse composto ocorre pela formação de ácido de Lewis. Várias substâncias podem inibir a reação de Lewis entre eles a água, o timol e o propilenoglicol. A água foi empregada como estabilizante no sevoflurano original (Sevorane®) inibindo a produção dos fluoretos inorgânicos. Mais recentemente, o Laboratório Cristália desenvolveu uma nova formulação do sevoflurano (Sevocris®) contendo 0,026% p/p de propilenoglicol como estabilizante. Essa formulação apresentou as mesmas características hemodinâmicas e de potência anestésica que a formulação original.

Desflurano

Cerca de 99% do desflurano que é absorvido são eliminados inalterados pelos pulmões. Uma pequena quantidade é metabolizada por oxidação pelo citocromo P-450. Íons fluoreto não são detectados no plasma, mas baixas concentrações de ácido trifluoroacético podem ser detectadas na urina e no plasma.

Estabilidade frente à cal sodada

Os anestésicos podem ser degradados por álcalis, como a cal sodada. Quanto maior a sua estabilidade molecular, menor a porcentagem de degradação. A estabilidade molecular dos halogenados parece decrescer da seguinte maneira: desflurano > isoflurano > enflurano > halotano > sevoflurano.

Os filtros dos sistemas circulares de anestesia são providos de substância denominada cal sodada, que é capaz de absorver o dióxido de carbono (CO_2) proveniente da expiração. A reação que ocorre quando da passagem do CO_2 pelo filtro de cal sodada é exotérmica, havendo formação de água e calor. O sevoflurano, por sua vez, é decomposto pela cal sodada, originando uma olefina conhecida como composto A, que é potencialmente nefrotóxica para os animais. Por esta razão, o sevoflurano, embora tenha sido sintetizado pouco depois do isoflurano, foi afastado por muitos anos da prática clínica da anestesia. Posteriormente, percebeu-se que a velocidade da decomposição do sevoflurano é proporcional à temperatura gerada no filtro, e concentrações significativas da olefina só aparecem em temperaturas acima de 65°C, dificilmente alcançadas nos sistemas de anestesia. Entretanto, quando são empregados baixos fluxos de gases (inferiores a 1 ℓ/min) por períodos de tempo prolongados, aumenta-se a chance de formação de maiores quantidades do composto A. Diversos estudos foram realizados no intuito de avaliar a função renal de pacientes anestesiados com sevoflurano em sistemas respiratórios com cal sodada ou baritada com baixo fluxo de gases frescos, e nenhum deles evidenciou alteração da função renal no período pós-operatório.

Mecanismo de ação

O mecanismo pelo qual os agentes anestésicos inalatórios produzem anestesia é, até os dias de hoje, controvertido. Algumas teorias, agrupadas como clássicas, tentam explicar o fenômeno por meio das propriedades físico-químicas dos anestésicos, ao passo que as chamadas teorias modernas ocupam-se com os efeitos destes anestésicos sobre as propriedades bioquímicas e biofísicas das células.

Teorias clássicas

Na **teoria da lipossolubilidade** ou dos lipídios (Meyer, 1899 e Overton, 1921), sugere-se a existência de uma grande correlação entre a potência do anestésico e sua lipossolubilidade. Assim, a hipnose se iniciaria quando uma determinada concentração do agente fosse atingida nos lipídios da membrana celular, a qual seria então deprimida. Esta teoria, no entanto, não explica o mecanismo pelo qual ocorre a anestesia.

A **teoria da adsorção** (Traube-Lillie-Warburg, 1904) estabelece uma correlação entre a capacidade do anestésico inalatório de reduzir a tensão superficial e sua potência anestésica. No entanto, nem todos os agentes que produzem redução da tensão superficial levam à anestesia e alguns anestésicos não têm esta propriedade.

A **teoria coloidal** (Bernard, 1985; Bancroft e Richter, 1931) propõe que o agente anestésico produziria uma

coagulação reversível dos coloides celulares, causando hipnose. Esta ideia originou-se da observação de que o clorofórmio aumenta a densidade óptica do tecido muscular.

A **teoria da permeabilidade celular** (Hober, 1907; Lillie, 1909; e Loewe, 1913) afirma que o anestésico produz alteração na permeabilidade da membrana celular a íons, sendo esta a causa da anestesia.

Todas estas teorias relatam propriedades importantes dos anestésicos inalatórios, porém não explicam o mecanismo pelo qual o anestésico interrompe a transmissão do estímulo nervoso. A ideia geral é de que as moléculas do anestésico primeiro se dissolveriam nos lipídios da membrana celular, mudando suas propriedades físico-químicas e alterando proteínas importantes como os receptores e canais iônicos.

Teorias modernas

Dentre as **teorias físicas**, a **teoria dos hidratos**, proposta por Pauling e Miller em 1961, sugeriu que os anestésicos teriam a capacidade de formar um complexo com a água próxima da membrana, estabilizando microcristais produzidos pela água do próprio cérebro. Haveria uma grande correlação entre esta propriedade do anestésico e sua potência. Atualmente, já se mostrou que mesmo substâncias que não formam hidratos são muito potentes em induzir anestesia.

As **teorias bioquímicas**, propostas por vários pesquisadores, derivam de observações de que anestésicos gerais, como os barbitúricos e o halotano, reduzem o consumo de oxigênio do cérebro, bem como a formação de substâncias ricas em energia. Estes fenômenos, no entanto, poderiam ser produzidos pelos anestésicos, mas não serem a causa da anestesia.

A **teoria da expansão das membranas** de Eyring, Seeman e Miller (na década de 1970) propõe que os alvos do anestésico inalatório seriam as próprias proteínas das membranas. Assim, estes se ligariam a porções hidrofóbicas das proteínas e modificariam sua conformação. Estudos recentes com o isoflurano em camadas puras lipídicas mostraram que este anestésico altera sítios estereosseletivos de canais iônicos neuronais.

Efeitos gerais dos anestésicos inalatórios

Sistema nervoso central

O óxido nitroso é anestésico muito pouco potente, podendo, no máximo, levar ao estágio II de anestesia proposto por Guedel. Por outro lado, quando associado ao halotano ou isoflurano, pode ser útil, pois colabora com a redução da concentração destes agentes, diminuindo, portanto, os efeitos cardiodepressores dos anestésicos inalatórios. O óxido nitroso é rapidamente captado pelo sistema nervoso central e as concentrações necessárias para produzir anestesia estão em torno de 50 a 75%. Como este agente é muito pouco solúvel no sangue, quando eliminado de forma brusca, pode causar redução da concentração alveolar do oxigênio, ocasionando hipoxia e lesões irreversíveis do cérebro. Para evitar este efeito, normalmente, institui-se a interrupção da administração do óxido nitroso 10 min antes do término da cirurgia, realizando-se a ventilação do paciente com oxigênio a 100%. Por possuir pressão de vapor extremamente alta e coeficiente de partição **sangue:gás** baixo, este anestésico se difunde para espaços que contêm gás de maneira muito mais rápida que o nitrogênio. Há, consequentemente, aumento do volume destes espaços, que se traduz em distensão excessiva das vísceras abdominais. Assim sendo, em equinos e nos herbívoros em geral, não se recomenda o emprego deste agente, pois, além do risco de promover hipoxemia grave, há relatos da ocorrência de cólica no pós-operatório. Além disso, o óxido nitroso apresenta metade da potência anestésica em equinos, quando comparado ao homem. No entanto, a associação deste agente a outros anestésicos inalatórios pode ser realizada em pequenos animais, principalmente nos procedimentos cirúrgicos de longa duração, porém não é uma prática comum na anestesia veterinária.

Os anestésicos voláteis causam redução do metabolismo cerebral, sendo o isoflurano o mais depressor e o halotano o menos. Promovem também aumento no fluxo sanguíneo cerebral, por vasodilatação, causando um estado de hiperperfusão. Neste aspecto, o halotano é o mais potente e o isoflurano o menos. Em planos profundos de anestesia, o isoflurano aumenta o fluxo sanguíneo cerebral e, consequentemente, a pressão intracraniana, mas ainda assim em menor extensão do que a observada com o halotano. Esta informação é particularmente importante, pois, na vigência de trauma cranioencefálico, o anestesiologista deverá evitar o halotano, dando preferência ao isoflurano. Todos os anestésicos inalatórios modernos são potentes depressores

do sistema nervoso central, sendo capazes de produzir todos os planos de anestesia de forma similar ao éter. Porém, ocasionam grau de analgesia leve.

Sistema cardiovascular

Todos os anestésicos inalatórios alteram a função cardiovascular. A magnitude de tal alteração dependerá sobretudo do agente em questão e da concentração empregada, razão pela qual o uso de vaporizadores calibrados associados aos monitores de gases anestésicos são importantes para assegurar uma anestesia mais segura. Vários outros fatores contribuem para ocorrência de maior depressão cardiovascular durante a anestesia inalatória, como, por exemplo: a concentração anestésica, o valor da $PaCO_2$, a ventilação mecânica, o tempo de anestesia, a volemia, o uso concomitante de outros agentes e o grau de estimulação nociceptiva.

Dos anestésicos inalatórios, o óxido nitroso é o que causa menos efeitos adversos no sistema cardiovascular, apresentando atividade adrenérgica moderada.

Os anestésicos halogenados diminuem a pressão arterial de maneira dose-dependente, sendo a magnitude desta queda muito semelhante entre os diferentes agentes. O mecanismo responsável pela hipotensão inclui vasodilatação, diminuição do débito cardíaco e diminuição do tônus do sistema nervoso autônomo simpático. No caso do halotano, a diminuição do débito cardíaco, que pode ser da ordem de 20 a 40%, é o principal fator contribuinte para a queda da pressão arterial, ao passo que o isoflurano e o sevoflurano podem promover diminuição da pressão arterial por maior queda da resistência vascular sistêmica.

A depressão do débito cardíaco é maior com o halotano que com os outros anestésicos, tendo como causa a interação deste anestésico com os canais de cálcio do retículo sarcoplasmático e, provavelmente, com outros componentes celulares que regulam a concentração de cálcio no citoplasma.

Halotano, isoflurano, sevoflurano e óxido nitroso deprimem a sensibilidade dos barorreceptores; portanto, a frequência cardíaca sofre pouca alteração na vigência de hipo ou hipertensão. Com relação à capacidade destes agentes de modificar a frequência cardíaca, sabe-se que o halotano a altera muito pouco e o isoflurano e o sevoflurano promovem taquicardia da ordem de 10 a 20% Este efeito do isoflurano e do sevoflurano contribui para a menor queda do débito cardíaco verificada após seu uso. Inicialmente, relatou-se que a frequência cardíaca poderia aumentar de forma significativa no homem e no cão com o sevoflurano, mas na verdade observa-se incremento de pequena monta desse parâmetro.

Em relação às funções sistólica e diastólica, os efeitos destes agentes são distintos havendo muitos resultados conflitantes entre os diferentes estudos. De maneira geral, considera-se que tanto o isoflurano quanto o sevoflurano prejudicam a função sistólica. Quanto à fase inicial da diástole (relaxamento isovolumétrico), tanto isoflurano, sevoflurano e desflurano não alteram estes índices, porém promovem significativo comprometimento do enchimento ventricular ao final da diástole ocasionado pela contração atrial.

Todos estes agentes causam, ainda, sensibilização do miocárdio aos efeitos das catecolaminas, ou seja, no transcorrer da anestesia inalatória, menores concentrações de epinefrina podem desencadear arritmias, em comparação aos animais que não recebem os anestésicos inalatórios. O halotano é o que mais sensibiliza o miocárdio a este efeito. Na prática, o que se observa é maior incidência de arritmias quando o halotano é empregado, e em relação aos demais agentes, menor dose de epinefrina já causa arritmia. Essa informação é muito importante pois em várias ocasiões no decorrer da anestesia, medicamentos vasoativos podem ser necessários para controlar a hipotensão, ou sua concentração pode aumentar por liberação endógena, contribuindo para ocorrência de arritmias. Entretanto, o isoflurano e o sevoflurano praticamente não sensibilizam o miocárdio a esta ação. A aminofilina também contribui para o aparecimento de arritmias durante a anestesia volátil. A hipercapnia é um fator que contribui para o aparecimento de extrassístoles ventriculares durante a anestesia inalatória, sobretudo quando a $PaCO_2$ atinge valores superiores a 80 mmHg.

O desflurano produz depressão da função cardiovascular semelhante àquela observada com o isoflurano e o sevoflurano.

Sistema respiratório

Todos os anestésicos inalatórios deprimem a função respiratória de modo significativo, e o óxido nitroso é o agente com menor efeito. O volume minuto diminui em 20% com o óxido nitroso, 28% com o halotano, 34% com

o isoflurano e em 71% com o enflurano. A resposta ventilatória, a hipercapnia e a hipoxia encontram-se diminuídas em decorrência da depressão da atividade dos quimiorreceptores. Este efeito dos anestésicos inalatórios é muito importante no decorrer da anestesia, pois, pelo fato de o paciente perder a capacidade de responder de forma adequada às alterações da $PaCO_2$ e da PaO_2, o monitoramento da função respiratória torna-se imprescindível. Nos equinos que permanecem em respiração espontânea durante a anestesia, invariavelmente verifica-se aumento da $PaCO_2$ e diminuição do pH, com a frequência respiratória e o volume minuto mantendo-se em valores muito inferiores aos de antes da anestesia. Nos animais de risco, que muitas vezes já se apresentam no exame pré-anestésico com distúrbios do equilíbrio acidobásico, o agravamento da hipercapnia e da acidose contribui para o óbito. O sevoflurano promove as mesmas alterações no sistema respiratório observadas com os demais agentes inalatórios: aumento da $PaCO_2$ e diminuição do volume minuto.

Sistema neuromuscular

O óxido nitroso não produz efeitos significativos na fisiologia da musculatura esquelética e o fluxo sanguíneo para o músculo não se modifica. O halotano provoca relaxamento da musculatura esquelética por mecanismos centrais e na placa mioneural. Relaxa também a musculatura uterina, sendo útil nas manobras de parto. No entanto, este agente pode inibir contrações eficazes e, por isso, prolongar o tempo de trabalho de parto. Além disso, age sinergicamente com relaxantes musculares despolarizantes (ver *Capítulo 6*).

O enflurano e o isoflurano agem de forma semelhante ao halotano.

Fígado e outros órgãos

O óxido nitroso não interfere de maneira importante no trato gastrintestinal, no fígado e nos rins. Ocorrem vômitos e náuseas em pequena proporção. O óxido nitroso é capaz de inibir a síntese da metionina, substância importante para a síntese de DNA e de várias proteínas. Pode ocorrer inibição da divisão celular e já se relatou a ocorrência de leucopenia e anemia após administração deste gás.

O halotano é associado a aumento na ocorrência de lesões hepáticas, evidenciando-se dois tipos de síndromes. Estas ocorrem eventualmente após a anestesia e cirurgia, sem aparente relação tempo-efeito, sendo uma das principais razões que motivou o declínio do uso deste agente. O primeiro tipo caracteriza-se apenas por moderado aumento nas transaminases do fígado, sendo a taxa de mortalidade baixa. A segunda síndrome é mais rara, sendo associada à exposição repetida ao anestésico, em geral em curtosintervalos, havendo desenvolvimento de disfunção hepática fatal com alto índice de mortalidade. Sugere-se que certos fatores acentuem os riscos de hepatotoxicidade fatal induzida pelo halotano: por exemplo, exposição múltipla, obesidade, sexo (fêmeas são mais suscetíveis) e senilidade. Há controvérsias acerca da causa desta toxicidade. Alguns trabalhos sugerem que tal efeito tóxico ocorra por ação direta do anestésico nos hepatócitos, ocasionando diminuição do aporte de oxigênio para o fígado. Este mecanismo envolveria também o enflurano e o isoflurano. Outra hipótese afirma que as lesões hepáticas ocorrem por uma resposta imunológica aos fluoretos produzidos pelo metabolismo do anestésico. Assim, os anestésicos agiriam como haptenos, que levariam à formação de anticorpos. Neste sentido, há uma relação bastante estreita entre a ocorrência de disfunção hepática fulminante e a presença de anticorpos específicos para o halotano. Em cavalos, cães e ovelhas, a ocorrência de hepatotoxicidade induzida pelo halotano é bastante rara. A incidência de lesão hepática com enflurano é muito mais baixa que aquela induzida pelo halotano, sendo no homem a ocorrência de disfunção hepática fatal de 1:800.000 pacientes. O isoflurano, por ter uma taxa pequena de biotransformação, produz poucos íons fluoreto e tem potencial hepatotóxico bem menor.

Um dos fatores limitantes do emprego do metoxiflurano, bem como do enflurano, foi a capacidade destes agentes em lesar o rim, ocorrendo a formação de fluoreto em proporções tóxicas. Esta nefrotoxicidade se caracterizava pela incapacidade de concentrar urina. Não foram relatadas evidências de toxicidade renal para o isoflurano. Em relação ao sevoflurano, a Food and Drug Administration (FDA – órgão normativo norte-americano) recomendou o emprego de fluxo de gases frescos maior que 1 ℓ/min para procedimentos de até uma hora de duração e de 2 ℓ/min para procedimentos acima de duas horas, para evitar a formação do composto A, que poderia ocasionar nefrotoxicidade. Muitos países não têm essa recomendação, não havendo relatos atuais de toxicidade renal associada ao emprego do sevoflurano. Em relação ao desflurano, como sua taxa de metabolização é inferior a 0,02%, praticamente não há qualquer chance de ocorrer lesão renal ou hepática.

Os anestésicos inalatórios são capazes de induzir hipertermia maligna. Nesta síndrome observa-se rápido aumento da temperatura, taquicardia, hipotensão, cianose e lesão muscular. Ocorre em indivíduos predispostos geneticamente, que apresentam regulação deficiente de cálcio na membrana do retículo sarcoplasmático. É mais comum em suínos e no homem; entretanto, outras espécies também são suscetíveis. Fatores como estresse, temperatura ambiente alta, infecção, lesão muscular, exercício, uso de bloqueadores neuromusculares, anestésicos gerais e os potentes anestésicos voláteis podem desencadear esta síndrome. O halotano é o agente que apresenta maior potencial para o desenvolvimento da hipertermia maligna, e a administração prévia de tiopental e succinilcolina aumenta sua incidência. Os anestésicos sevoflurano e desflurano também podem desencadear esta síndrome. O tratamento restringe-se à administração de dantroleno (potente relaxante muscular), bicarbonato de sódio para correção da acidose metabólica, antiarrítmicos e, sobretudo, o resfriamento do paciente. Com a sistematização das técnicas de monitoramento durante a anestesia, a capnografia passou a ser um importante aliado no diagnóstico precoce da hipertermia maligna, pois o aumento gradativo da $PaCO_2$, sem que haja sinais de ventilação inadequada, pode ser indicativo da ocorrência desta síndrome.

No Quadro 10.6 são apresentadas as principais propriedades de diversos anestésicos inalatórios.

USOS CLÍNICOS E ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS

O emprego dos anestésicos inalatórios em Medicina Veterinária é plenamente justificável pelas características que apresentam e, sobretudo, pela qualidade da anestesia que promovem. Em anestesia inalatória, a preocupação com a duração da cirurgia não existe; a adequação do plano de anestesia é muito mais fácil do que quando se utilizam apenas anestésicos injetáveis. Atualmente, na realização de determinados procedimentos cirúrgicos, principalmente aqueles em que não há previsão da duração da cirurgia, torna-se fundamental a utilização da anestesia inalatória. Quando são considerados os agentes injetáveis disponíveis, fica mais fácil ainda compreender as vantagens da anestesia inalatória. Os medicamentos injetáveis possuem período hábil extremamente curto e, com exceção dos anestésicos dissociativos, que promovem analgesia somática, são desprovidos de qualquer efeito analgésico; aliado a isto, são amplamente biotransformados pelo fígado e eliminados pelo rim, fato que não ocorre com os modernos agentes inalatórios. Hoje, no Brasil, o emprego dos anestésicos inalatórios é muito difundido, sendo amplamente utilizados em clínicas e hospitais veterinários.

Os anestésicos voláteis frequentemente são utilizados após indução anestésica com os agentes injetáveis, visando à manutenção da anestesia. São empregados também em determinados pacientes para a indução, quando, por qualquer motivo, o uso de agentes injetáveis é desaconselhável. Podem ser empregados conjuntamente com todos os agentes utilizados para a medicação pré-anestésica, bloqueadores neuromusculares, anestésicos gerais e agentes dissociativos. São sempre administrados com oxigênio, e, em pequenos animais, a proporção anestésico:oxigênio é variável; em grandes animais recomenda-se o uso de oxigênio a 100%.

O halotano, devido ao seu baixo custo em comparação aos outros agentes, foi, durante muitos anos, o anestésico volátil mais utilizado na Medicina Veterinária. Entretanto, seu emprego hoje quase não se justifica pois há fármacos com propriedades muito mais adequadas para a anestesia inalatória. De fato, apesar de o isoflurano estar em uso há mais de 4 décadas, a recente mudança de atitude deve-se à queda no custo deste anestésico, tornando-o mais acessível, e também ao aumento do número de profissionais especialistas em anestesiologia. Estes profissionais, conhecendo melhor as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos dois agentes, dão preferência ao isoflurano por suas características de indução e recuperação mais rápidas, menor biotransformação e menos efeitos deletérios no sistema cardiovascular. Sua utilização, no entanto, não é destituída de riscos, sendo a hipotensão o principal efeito adverso. Em cavalos, a hipotensão está associada à ocorrência de miopatia pós-operatória e recuperação anestésica tardia. o monitoramento da pressão arterial é fundamental, sobretudo em pacientes gravemente enfermos e nos equinos, pelos fatos já mencionados. A administração de medicamentos vasoativos, como o halotano, para o controle da pressão arterial durante a anestesia é, portanto, comum. Também se recomenda a realização de análise hemogasométrica durante a anestesia, devido à ocorrência frequente de hipercapnia e acidose, principalmente em cavalos, mesmo nos

pacientes hígidos. O monitoramento com oxímetro de pulso e capnógrafo pode ser bastante útil, mas não substitui a gasometria nos pacientes de risco.

QUADRO 10.6 Principais propriedades dos anestésicos inalatórios.

Propriedade	Óxido nitroso	Halotano	Desflurano	Isoflurano	Enflurano	Sevoflurano
Estrutura química	N_2O	$CF_2HBrClF_3$	$C_3H_2F_6O$	$C_3H_2ClF_5O$	C3H2ClF$_5$O	$C_4H_3F_7O$
Indução	Rápida	Média	Muito rápida	Rápida	Rápida	Muito rápida
Recuperação	Rápida	Média	Muito rápida	Muito rápida	Rápida	Muito rápida
CAM* (cão)	105	0,87	7,20	1,41	2,20	2,1
Pressão de vapor (mmHg a 20°C)	Gás	243	664	38	172	15
Coeficiente de partição de sangue:gás	0,47	2,3	0,45	1,4	1,9	0,69
Coeficiente de partição de óleo:gás	1,4	224	18,7	97,8	98,5	–
Estabilidade	Estável	Decompõe-se pela luz	Estável	Estável	Estável	Formação do composto A com cal sodada
Inflamável	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Explosivo	Não*	Não	Não	Não	Não	Não
Metabolismo	Não ocorre	15 a 20%	0,02%	0,2%	2 a 5%	5%
Sistema nervoso central	Ação excitatória	Aumenta fluxo sanguíneo, depressor	Aumenta fluxo sanguíneo e PIC	Aumenta fluxo sanguíneo, depressor	Aumenta fluxo sanguíneo, depressor	Não aumenta fluxo com CAM de 1,0, depressor
Sistema cardiovascular	Efeitos sutis	Diminuição do débito cardíaco e da pressão arterial	Similar ao isoflurano	Pouca depressão do débito cardíaco	Depressão similar à do halotano	Diminuição dose-dependente da pressão arterial
Sistema respiratório	Pequenos efeitos	Depressão	Depressão	Depressão	Depressão	Depressão
Sistema neuromuscular	Sem efeitos	Relaxamento moderado	Relaxamento moderado	Relaxamento moderado	Relaxamento moderado	Sem efeitos
Sistema gastrintestinal	Poucos efeitos	Poucos efeitos	–	–	–	–
Fígado	Baixa toxicidade	Poucos efeitos	Baixa toxicidade	Sem efeitos	Sem efeitos	Sem efeitos
Rim	Baixa toxicidade	Ausência de efeitos tóxicos	Sem efeitos	Sem efeitos	Toxicidade elevada em pacientes com insuficiência renal prévia	Sem efeitos

Outras ações	Sem importância	Relaxa musculatura uterina	–	Relaxamento moderado da musculatura uterina	Relaxamento moderado da musculatura uterina	–

CAM: concentração alveolar mínima em %. *Quando misturado ao oxigênio e ao éter, favorece a combustão e explosões. PIC: pressão intracraniana.

Já o isoflurano é o agente de eleição nos pacientes de alto risco, principalmente nos portadores de nefro- ou hepatopatias. A indução e a recuperação da anestesia são particularmente rápidas com este agente. Nos neonatos ou em pacientes gravemente enfermos que já se encontram com algum grau de depressão do sistema nervoso central, a indução anestésica com máscara constitui uma excelente opção, porém deve-se ter em mente que o isoflurano tem odor pungente e a indução em animais despertos pode ser difícil. É utilizado em todas as espécies animais.

A experiência com o desflurano em animais é ainda pequena. O alto custo deste medicamento e o fato de exigir vaporizador especial para seu emprego, uma vez que facilmente se volatiza, contribuem para a pequena aceitação deste agente no mercado. O sevoflurano, por outro lado, já foi extensivamente utilizado nas mais diferentes espécies de animais, sendo especialmente interessante o fato de promover rápida indução e recuperação da anestesia. Por esta razão, pode ser utilizado na indução anestésica que ocorre normalmente em 1 a 2 min, principalmente naqueles pacientes nos quais o uso de agentes injetáveis é por algum motivo desaconselhável. A vantagem do emprego do sevoflurano na máscara é que este agente é muito bem tolerado pelos animais por possuir odor agradável, além de apresentar baixo coeficiente de partição **sangue:gás**.

No Quadro 10.7 citam-se as vantagens e desvantagens de alguns anestésicos inalatórios mais empregados em Medicina Veterinária.

QUADRO 10.7 Vantagens e desvantagens do emprego de alguns anestésicos inalatórios.

Anestésico	Vantagens	Desvantagens
Óxido nitroso	Rápida indução e recuperação Analgesia moderada	Baixa potência, uso associado a outros compostos Anemia e leucopenia Distensão das vísceras/cólica Hipoxemia
Halotano	Potente Não irritante	Hipotensão Pode causar arritmias Risco de lesão hepática
Metoxiflurano	Potente Analgesia	Toxicidade renal Indução e recuperação lentas
Isoflurano	Ausência de toxicidade hepática e renal Rápida indução e recuperação	Custo elevado
Enflurano	Indução e recuperação rápidas	Mioclonias Depressão respiratória Insuficiência renal em pacientes predispostos

Sevoflurano	Indução e recuperação mais que os demais agentes Pouco metabolizado Preço acessível	Menor estabilidade na cal sodada
Desflurano	Tempo de indução semelhante ao do isoflurano Recuperação mais rápida Pouco metabolizado	Custo elevado

BIBLIOGRAFIA

Auer, J.A.; Garner, H.E.; Amend, J.F.; Hutcheson, D.P.; Salem, C.A. Recovery from anesthesia in ponies: a comparative study of the effects of isoflurane, enflurane, methoxyflurane and halothane. *Equine Veterinary Journal*, 10:18-23, 1978.

Bolliger, D; Seeberger M.D; Kasper J; Bernheim A; Schumann M.R; Skarvan K; Buser P; Filipovic M. Different effects of sevoflurane, desflurane, and isoflurane on early and late left ventricular diastolic function in young healthy adults. *British Journal of Anaesthesia,* 104 (5):547-54, 2010.

Doi, M.; Ikeda, K. Respiratory effects of sevoflurane. *Anesthesia Analgesia*, 66:241-244, 1987.

Eger, E.I. II. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*, 80:906-922, 1994.

Evers, A.S.; Crowder, C.M. General anesthetics. In: Hardman, J.G.; Limbird, L.E. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10 ed. McGraw-Hill, New York, pp. 337-365, 2001.

Fantoni DT. Otsuki D.A.; Ambrosio A.M.; Tamura E.Y. Auler Jr. JOC. A comparative evaluation of inhaled halothane, isoflurane, and sevoflurane during acute normovolemic hemodilution in dogs. *Anesthesia Analgesia*, 100:1014-19, 2005.

Moeser, A.J; Blikslager A.T; Swanson, C. Determination of minimum alveolar concentration of sevoflurane in juvenile swine. *Research in Veterinary Science*, 84:283-285, 2008.

Mori, T.; Matubayashi, N.; Ueda, I. Membrane expansion and inhalation anesthetics. Mean excess volume hypothesis. *Molecular Pharmacology*, 25:123-140, 1986.

Muir, W.W.; Hubbell, J.A. *Equine anesthesia*. Mosby Year Book, St. Louis, p. 515, 1991.

Naito, Y.; Tamai, S.; Shingu, K.; Fujimori, R.; Mori, K. Comparison between sevoflurane and halothane for paediatric ambulatory anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 67:500-505, 1991.

Nociti, J.R. Farmacodinâmica dos anestésicos inalatórios. In: Manica, J.Anestesiologia. Princípios e técnicas. 3 ed. ArtMed, Porto Alegre, pp. 551-557,

Otsuki D.A; Fantoni D.T; Holms C; Auler Jr JOC. Minimum alveolar concentrations and hemodynamic effects of two different preparations of sevoflurane in pigs. *Clinics*, 65(5):531-7, 2010.

Quasha, A.L.; Eger. E; Tinker, J.H.; Determination and applications of MAC. *Anesthesiology*, 53:315-334, 1980.

Seeman, P. The membrane actions of anesthetics and tranquilizers. *Pharmacology Reviews*, 24:583-655, 1972.

Stevens, W.C.; Kingston, H.G.G. Anestesia inalatória. In: Barash, P.G.; Cullen, B.F.; Stoelting, R.K. *Tratado de anestesiologia clínica*. Manole, São Paulo, pp. 357-390, 1994.

Taylor, P.M.; Hall, L.W. Clinical anesthesia in the horse: Comparison of enflurane and halothane. *Equine Veterinary Journal*, 17:51-57, 1985.

Thomson, I.R.; Bowering, J.B.; Hudson, R.J.; Frais, M.A.; Rosenbloom, M. A comparison of desflurane and isoflurane in patients undergoing coronary artery surgery. *Anesthesiology*, 75:776-78, 1991.

Wallin, R.F.; Regan, B.M; Napoli, M.D; Stern, I.J. Sevoflurane: a new inhalation anesthesia agent. *Anesthesia Analgesia*, 54:758-766, 1975.

Wedel, D.J.; Gammel, S.A.; Milde, J.H.; Laizzo, P.A. Delayed onset of malignant hyperthermia induced by isoflurane and desflurane compared with halothane in susceptible swine. *Anesthesiology*, 78:1138-1144, 1993.

Yasuda, N.; Targ, A.G.; Eger, E.I. II. Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane and halothane in human tissues. *Anesthesiology*, 69:370-373, 1989.

11

Anestésicos Intravenosos e Outros Parenterais

Denise Tabacchi Fantoni | Silvia Renata Gaido Cortopassi | Maria Martha Bernardi

INTRODUÇÃO

Após estudos do sistema cardiovascular realizados por William Harvey em 1628, a administração de fármacos pela via intravenosa tornou-se passível de ser realizada. Curiosamente, a seringa surgiu dois séculos depois, tendo sido criada por Riynd em 1845, seguida da invenção da agulha hipodérmica por Wood em 1855.

Oré, em 1872, foi o introdutor da anestesia geral intravenosa utilizando o hidrato de cloral em seres humanos. Humbert empregou este agente pela primeira vez na Medicina Veterinária, administrando-o em equinos em 1875. O hidrato de cloral foi, durante várias décadas, o único agente injetável utilizado amplamente em animais, sobretudo nos bovinos e equinos. Sua administração era realizada pelas vias oral, retal e intravenosa. Até que outros agentes intravenosos fossem descobertos, os anestésicos inalatórios, entre eles o éter e clorofórmio, foram bastante empregados tanto para a indução da anestesia como para a manutenção anestésica. O hidrato de cloral promovia inúmeros efeitos colaterais e a partir da descoberta do sulfato de magnésio, em 1905, por Meltzer e Aue, com o qual passou a ser associado, seu uso tornou-se ainda mais difundido em nosso meio. No entanto, a anestesia com esses dois medicamentos caracterizava-se por recuperação anestésica longa, acompanhada de fenômenos excitatórios e depressão respiratória intensa.

Com o advento dos derivados do ácido barbitúrico, a Anestesiologia sofreu um grande avanço tecnológico com vários agentes anestésicos sendo sintetizados na década de 1920. Entretanto, somente a partir da descoberta do pentobarbital e do tiopental em 1930 e 1933, respectivamente, os barbitúricos passaram a ser empregados amplamente em Veterinária. Sweeb (1936) foi o introdutor do uso do pentobarbital em animais, administrando-o em equinos. Em 1938, Wright, descrevendo a utilização desse agente também em equinos, relatou que a anestesia obtida caracterizava-se por excitação e decúbito prolongado. Marcenac, Bordet e Jaudin, em contrapartida, revelaram resultados satisfatórios ao administrarem tiopental a esta espécie em 1948. Em cães, ambos os agentes eram empregados. Interessante notar que já nos primórdios da Anestesiologia Veterinária, as diferenças existentes entre as espécies, no que diz respeito à suscetibilidade aos medicamentos, já eram conhecidas. O pentobarbital passou a ser utilizado apenas em pequenos animais, e o tiopental, em grandes e pequenos.

Outros agentes, como, por exemplo, o betanaftoxietanol, foram empregados na Anestesiologia Veterinária. Porém, até o surgimento da cetamina muitos anos depois, o hidrato de cloral associado ao sulfato de magnésio, bem como o pentobarbital e o tiopental reinaram quase que absolutos.

A cetamina surgiu em meados da década de 1960, sendo empregada inicialmente em pacientes humanos, vítimas de grandes queimaduras, pois, ao contrário dos barbitúricos, não promovia depressão cardiorrespiratória importante e conferia analgesia. Nos animais silvestres é, certamente, o agente mais utilizado, uma vez que pode ser administrada pela via intramuscular.

O metomidato e o etomidato surgiram na década de 1970. O primeiro foi empregado em larga escala em suínos, embora alguns preconizassem seu uso em equinos. O etomidato nunca se tornou um agente de uso rotineiro em Veterinária, porém a ausência de efeitos adversos no sistema cardiovascular o torna o agente de primeira escolha em animais portadores de cardiopatias.

O propofol, representante do grupo dos alquilfenóis, foi sintetizado na década de 1970, sendo os primeiros estudos realizados por Glen em 1980 em coelhos, gatos, porcos e macacos. A primeira formulação do propofol foi preparada em Cremophor®, mas, devido à ocorrência de alguns efeitos indesejáveis, como dor à injeção e reações anafiláticas, desenvolveu-se uma formulação alternativa. O uso do propofol conquistou popularidade, principalmente na indução e manutenção da anestesia, por meio de infusão contínua.

CLASSIFICAÇÃO

A classificação dos anestésicos intravenosos é mostrada no Quadro 11.1.

Barbitúricos

Devido à sua versatilidade, os barbitúricos tiveram grande popularidade em Medicina Veterinária. São substâncias derivadas do ácido barbitúrico, que é combinação do ácido malônico e da ureia (Figura 11.1).

O ácido barbitúrico (2, 4, 6 trióxi-hexa-hidropirimidina) é destituído de atividades depressoras centrais, porém a modificação da sua estrutura é capaz de converter o composto inativo em agente hipnótico com uma variedade de atividades farmacológicas. As substituições podem ser realizadas em um ou mais radicais. Sendo assim, centenas de barbitúricos são teoricamente passíveis de serem obtidos, porém apenas 20 são usados clinicamente e somente 10 como anestésicos gerais.

O anestésico ideal deve apresentar entre 4 e 8 átomos ligados ao C5 da molécula do ácido barbitúrico. Os agentes que apresentam menos de 4 átomos apresentam propriedades hipnóticas leves e aqueles que apresentam mais de 8 átomos podem promover intensos efeitos excitatórios. O tiopental, por exemplo, apresenta 7 átomos ligados ao C5, possuindo adequada atividade hipnótica.

A classificação dos agentes barbitúricos pode ser baseada na sua estrutura química, levando-se em consideração as substituições na molécula do ácido barbitúrico (Quadro 11.2) ou do período hábil destes agentes (Quadro 11.3).

QUADRO 11.1 Classificação dos anestésicos intravenosos.

Grupo		Exemplo
Barbitúricos	Tiobarbitúricos	Tiaminal
		Tiopental
	Oxibarbitúricos	Meto-hexital
		Pentobarbital
Compostos imidazólicos		Etomidato
Alquilfenóis		Propofol
Derivados da fenciclidina		Cetamina
		Tiletamina

A substituição do átomo de oxigênio na posição 2 por um átomo de enxofre produz os tiobarbitúricos, substâncias altamente lipossolúveis com início de ação mais rápido e tempo de ação ultracurto. Seus principais representantes são o tiopental e o tiamilal. O pentobarbital (5-etil 5 [1-metilbutil] sódico) pertence ao grupo dos

oxibarbituratos, com períodos hábil e de latência mais prolongados. Trata-se de anestésico geral muito utilizado em animais de pesquisa. O fenobarbital e o barbital também fazem parte deste grupo, porém seu emprego está restrito ao tratamento de epilepsia e convulsões.

Dos oxibarbituratos metilados, o meto-hexital é o único representante utilizado na prática anestésica. É também classificado como agente de duração ultracurta.

Compostos imidazólicos

Etomidato

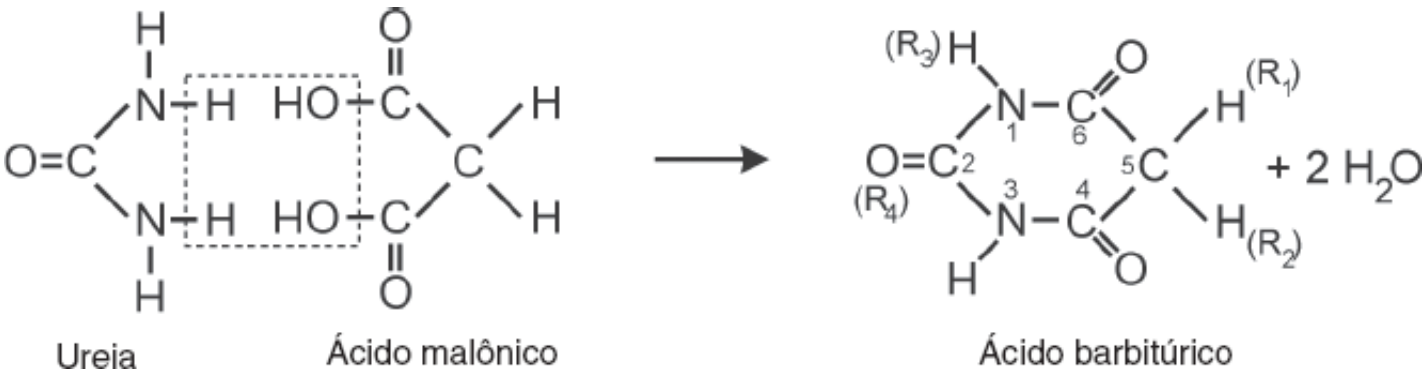
O etomidato é potente agente hipnótico, sem propriedades analgésicas. Apresenta-se sob a forma de etil (1 feniletil)-1 H-imidazol-5-carboxilato. Foi sintetizado pelos laboratórios de pesquisa da Janssen Pharmaceutica em 1971 (Figura 11.2).

QUADRO 11.2 Substituições nos radicais 1, 2 e 4 do ácido barbitúrico e a lipossolubilidade apresentada.

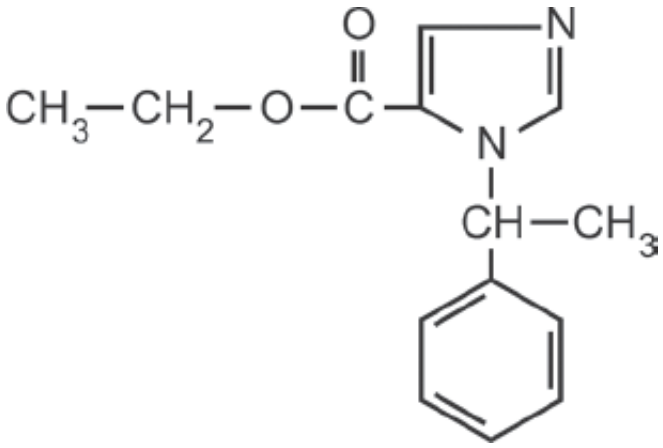
Agente	Substituições			Lipossolubilidade
	R1	R2	R4	
Barbital	Etil	Etil	Oxigênio	1
Fenobarbital	Etil	Fenil	Oxigênio	3
Pentobarbital	Etil	1-metilbutil	Oxigênio	40
Tiopental	Etil	1-metilbutil	Enxofre	600
Tiamilal	Propenil	1-metilbutil	Enxofre	750

QUADRO 11.3 Classificação dos barbitúricos conforme a duração de ação.

Classificação	Agente	Período de latência após administração intravenosa	Período hábil
Longa	Barbital	22 min	6 a 12 h
Longa	Fenobarbital	12 min	6 a 12 h
Curta	Pentobarbital	30 a 60 s	60 a 120 min
Ultracurta	Tiopental	15 a 30 s	10 a 20 min
Ultracurta	Tiamilal	15 a 30 s	10 a 20 min
Ultracurta	Meto-hexital	15 a 30 s	5 a 10 min



■ **Figura 11.1** Estrutura química do ácido barbitúrico obtido a partir da ureia e do ácido malônico.



■ **Figura 11.2** Etomidato.

Alquilfenóis

Propofol

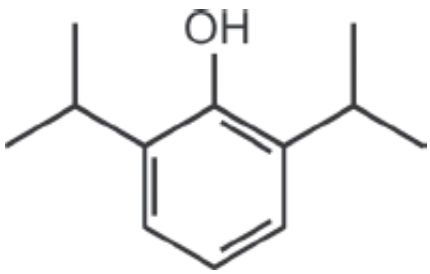
O propofol (2,6-di-isopropilfenol, Figura 11.3) é um líquido hidrófobo à temperatura ambiente. É formulado em emulsão aquosa a 1% contendo 10% de óleo de soja, 2,25% de glicerol e 1,2% de fosfolipídio de ovo purificado, e é estável à temperatura ambiente. Novas formulações de propofol estão sendo disponibilizadas. As nanoemulsões, bem como as microemulsões, são alternativas às emulsões comercialmente disponíveis. Nas nanoemulsões óleo em água, o propofol é combinado com surfactantes biocompatíveis para formar uma emulsão termodinamicamente estável, transparente, que determina menos dor à injeção, maior vida de prateleira e reduzida propensão ao crescimento bacteriano devido à ausência do óleo de soja como nutriente.

Derivados da fenciclidina

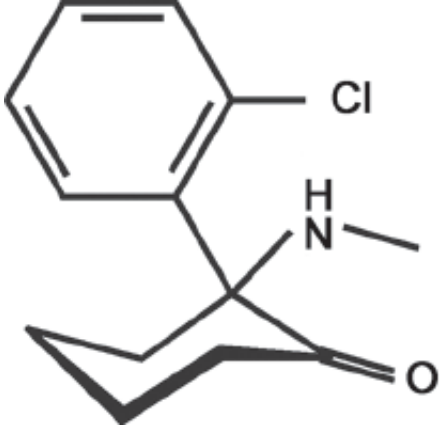
Dentre os anestésicos não exclusivos da via intravenosa, têm-se os derivados da fenciclidina, cetamina e tiletamina, que produzem um tipo distinto de anestesia, denominada dissociativa.

Cetamina

A cetamina é quimicamente designada como 2-(O-clorofenil)-2-(metil-amino)-ciclo-hexanona (Figura 11.4). A forma comercialmente utilizada da cetamina é uma mistura racêmica balanceada de seus isômeros (+) e (–). Os isômeros ópticos têm fórmulas estrutural e química semelhantes e diferem apenas no arranjo do átomo de carbono quiral. Embora as propriedades físicas sejam idênticas, apresentam a propriedade de desviar a luz polarizada em sentidos opostos e ocupam posições diferentes no espaço, diferindo nas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas. O isômero (+) é descrito ser, aproximadamente, três vezes mais potente como anestésico e duas a quatro vezes mais potente como analgésico quando administrado por via sistêmica. É hidrossolúvel, e uma solução aquosa a 10% tem pH de 3,5.



■ **Figura 11.3** Propofol.



■ **Figura 11.4** Cetamina.

Devido a esta acidez, possui propriedades irritantes quando administrada pela via intramuscular. Sua lipossolubilidade é de aproximadamente 10 vezes a do tiopental, sendo rapidamente absorvida após sua administração.

Cloridrato de tiletamina

O cloridrato de tiletamina é conhecido quimicamente como 2 (etilamino) 2-(2 tienil) ciclo-hexanona. Comercialmente, está associado ao zolazepam, potente benzodiazepínico.

FARMACOCINÉTICA

Barbitúricos

Embora os barbitúricos possam ser administrados pelas vias oral e retal em crianças, em Medicina Veterinária a via intravenosa é a mais apropriada para promover anestesia ou tratar emergências convulsivas. As injeções perivasculares podem causar inflamação, dor e até mesmo necrose tecidual devido à elevada alcalinidade da solução (pH de 10 a 11).

Uma vez injetado, os efeitos do agente anestésico e o tempo de duração são dependentes de fatores hemodinâmicos e físico-químicos. Os tiobarbituratos apresentam a característica de que, quanto maior a dose inicial, maior a concentração cerebral, fenômeno este conhecido como tolerância aguda. Quando se administra o agente de forma rápida, o paciente também se recupera rapidamente, fenômeno conhecido como dose maciça. Por outro lado, quando são dadas doses complementares, todos os barbitúricos apresentam o fenômeno denominado efeito cumulativo (retardamento da recuperação anestésica envolvendo todas as características indesejáveis: hipotermia, bradicardia, excitação etc.).

Os barbitúricos são sais sódicos do ácido barbitúrico (ácidos fracos) que, quando dissolvidos na água, ionizam. O grau de ionização é determinado pelo pH do sangue e pKa do agente. A forma não ionizada é farmacologicamente ativa e difunde-se rapidamente pelas células. A um pH de 7,4, 61% do tiopental e 83% do pentobarbital estão na forma não ionizada (ativa). Quando o pH arterial diminui (acidose), há aumento na quantidade de barbitúrico não ionizado e, portanto, há mais medicamento ativo disponível para entrar na célula e promover anestesia.

A lipossolubilidade é provavelmente a característica mais importante dos tiobarbituratos. São altamente solúveis nos lipídios, sendo rapidamente captados por todos os tecidos, produzindo rápido início e duração de ação ultracurta.

Na circulação, todos os anestésicos intravenosos estão ligados a proteínas plasmáticas, principalmente albumina, porém o grau de ligação varia segundo o agente usado. Uma vez que apenas os medicamentos livres, não ligados às proteínas, podem se difundir através das membranas celulares, a ligação com proteína diminui a captação pelo tecido e retarda o declínio do nível plasmático durante a fase de distribuição. O grau de ligação à proteína é dependente do pH arterial e alcança um máximo de ligação a um pH de 7,6 ou maior. Quando o pH

diminui, há menos ligação proteica e, portanto, mais barbitúrico ativo está disponível para produzir anestesia geral. Cerca de 70 a 85% do tiopental ligam-se à albumina. Acidose, uremia e hipoalbuminemia (devido à doença hepática, hemodiluição ou parasitismo) aumentam a disponibilidade do agente no cérebro, ocasionando maior depressão e prolongamento da ação. Assim, somente moléculas do agente na fração livre (não ligada) são capazes de distribuir-se através das membranas. Certas sulfamidas e anti-inflamatórios não esteroides podem reduzir a dose de tiopental necessária para indução da anestesia. Acredita-se que isto ocorra devido à competição por sítios de ligação a proteínas plasmáticas, resultando em elevação da fração de tiopental livre.

A indução e a recuperação da anestesia produzidas pelos tiobarbituratos são dependentes da redistribuição destes agentes nos tecidos. Sua lipossolubilidade faz com que seja prontamente captado por muitos tecidos. Além disso, a captação tecidual é influenciada pelo fluxo sanguíneo do tecido em questão.

Assim, os tecidos do organismo podem ser divididos em 4 grupos, de acordo com seu fluxo regional (% de débito cardíaco [DC] que vai para um dado compartimento):

- **Ricos em vasos sanguíneos**: cérebro, coração, rins etc. (perfazem 6 a 10% da massa corpórea e recebem cerca de 70% do DC)
- **Órgãos magros**: músculos estriados e pele (50% da massa corpórea e recebem 25% do DC)
- **Tecido adiposo**: 20% da massa corpórea e recebem 4% do DC
- **Pobres em vasos sanguíneos**: ossos, cartilagens e tendões (20% de massa corpórea, 1% do DC).

Deste modo, após a administração do tiobarbiturato pela via intravenosa, a concentração é máxima no cérebro e outros órgãos ricos em vasos em 30 a 45 s, devido ao elevado DC. Há lenta captação do tiobarbiturato pelo compartimento magro; o máximo ocorre em 10 a 15 min após administração e corresponde à recuperação dos tiobarbituratos. A ação ultracurta é consequência da sua redistribuição em tecidos não nervosos (exceto gordura) do corpo. No cão, a redistribuição no compartimento de gordura é máxima em 4 h, com equilíbrio gordura/plasma em 6 h. Os tiobarbituratos são extremamente lipossolúveis e tendem a se instalar na gordura, promovendo efeito sedativo residual, e, quando liberados, são biotransformados pelo fígado e os metabólitos excretados pela urina. A redistribuição não tem ligação significativa com a recuperação dos oxibarbituratos de curta e longa ações.

A biotransformação hepática é o maior fator na determinação do *clearance* plasmático e na recuperação da anestesia do oxibarbiturato de curta ação (pentobarbital). No cão, 15% da dose total do pentobarbital são destoxificados por hora. Após cerca de 30 a 45% da dose destoxificada, há recuperação da anestesia. Os tiobarbituratos são primariamente destoxificados no fígado; entretanto, alguma biotransformação também ocorre no cérebro e no rim. No cão, somente 5% da dose total do tiobarbiturato são biotransformados por hora. Deve-se evitar o uso concomitante de barbitúricos com cloranfenicol, pois este último promove inibição enzimática microssomal, desencadeando maior período de ação dos barbitúricos.

O *clearance* plasmático e a recuperação de oxibarbitúricos de longa duração (fenobarbital) são primariamente dependentes da excreção renal, ocorrendo pouca biotransformação hepática. Os metabólitos dos oxibarbitúricos de ação curta são excretados na urina. Os rins têm pouca importância na biotransformação dos tiobarbituratos (menos de 1% da dose administrada aparece inalterada na urina).

Compostos imidazólicos

Aproximadamente 75% do etomidato ligam-se, no plasma, à albumina. São rapidamente distribuídos para cérebro, baço, pulmão, fígado e intestino. A duração da anestesia depende da redistribuição do agente e da capacidade de hidrolisar ésteres no fígado e no plasma. Cerca de 87% do agente administrado são excretados na urina (3% inalterados) e 13% através da bile. Não tem efeito cumulativo e não se observa tolerância adquirida após doses repetidas.

Alquilfenóis

O propofol apresenta elevado grau de ligação às proteínas plasmáticas: 97 a 98%. A depuração e a distribuição do propofol são rápidas. Estas características farmacocinéticas facilitam seu uso na indução e manutenção da

anestesia e, em consequência, a recuperação da anestesia é rápida.

O perfil de concentração sanguínea do propofol, após a administração de única dose em bólus, pode ser descrito pela soma de três funções exponenciais que representam: distribuição do sangue para os tecidos; depuração metabólica do sangue; e depuração metabólica limitada pelo retorno lento do propofol para o sangue a partir de um compartimento profundo, pouco perfundido.

Sua biotransformação é realizada por meio das vias hepática e extra-hepática, devido à depuração do propofol ser mais rápida que o fluxo sanguíneo hepático, o que também o torna um anestésico indicado para pacientes hepatopatas. A excreção biliar ocorre em cães com alguma reciclagem êntero-hepática e nova conjugação com sulfato, porém isso não causa nenhum efeito clínico. Sua eliminação se dá em nível renal. Evidências sugerem uma variabilidade do sistema citocromo P-450 envolvido na biotransformação do propofol nas diferentes raças caninas. Isto poderia explicar a recuperação prolongada em Galgos após infusão contínua de propofol. Como se trata de um composto fenólico, pode induzir lesão oxidativa nas hemácias da espécie felina quando administrado repetidamente por vários dias. Essa toxicidade resulta, provavelmente, da habilidade reduzida dos felinos em conjugar fenóis; podem ser observados corpúsculos de Heinz e sinais clínicos de anorexia e diarreia. Devido a essa limitação, podem ocorrer recuperações prolongadas em alguns felinos submetidos à infusão contínua deste agente.

Derivados da fenciclidina

Devido ao seu baixo pH, a cetamina é irritante para os tecidos; os animais mostram sinais de dor quando este agente é administrado pela via intramuscular, não promovendo edema ou necrose tecidual, como ocorre com os barbitúricos.

O padrão de biodisposição da cetamina exibe certas semelhanças com o tiopental. Possui rápido início de ação após administração pela via intravenosa ou intramuscular, devido à sua elevada lipossolubilidade. Gatos apresentam decúbito lateral em 90 s após administração intravenosa e 2 a 4 min da injeção intramuscular. Redistribui-se subsequentemente para os tecidos magros. Diferente dos barbitúricos, a redistribuição para gordura não ocorre com as ciclo-hexaminas. Os eventos de distribuição e redistribuição tecidual provavelmente desempenham papel importante na recuperação da consciência, mas, sem dúvida, o metabolismo hepático é importante para a depuração da cetamina na maior parte das espécies animais, já que menos de 5% do agente podem ser recuperados na urina, na forma inalterada. Em gatos, porém, cerca de 87% do agente são excretados inalterados na urina.

A biotransformação da cetamina é complexa e envolve metabolismo oxidativo em vários locais no anel ciclo-hexanona, bem como N-desmetilação, formando vários metabólitos, entre eles a norcetamina (referida, em literatura mais antiga, como metabólito I). A norcetamina, metabólito quantitativamente importante, tem potência anestésica de aproximadamente 1/5 a 1/3 da cetamina, prolongando assim o efeito anestésico. Por causa de sua elevada lipossolubilidade, atravessa rapidamente a barreira placentária, atingindo o feto.

Após a administração intramuscular da associação tiletamina-zolazepam, o início da anestesia ocorre em 5 a 12 min e entre 30 e 90 s após aplicação intravenosa. Em cães, a meia-vida plasmática da tiletamina é de 1,2 h, mas somente de 1 h para o zolazepam. Portanto, dependendo da dose, da via de administração, repetições e do procedimento cirúrgico realizado, os animais poderão apresentar sinais de excitação na recuperação (vocalização, hipertonia muscular ou até mesmo convulsões) da anestesia com tiletamina. Em gatos, a recuperação é bastante tranquila, pois a meia-vida plasmática do zolazepam é de 4,5 h e a da tiletamina é bem menor: 2,5 h. Além disso, nestes animais, somente 5 a 10% da tiletamina são detectados na urina.

MECANISMO DE AÇÃO

Barbitúricos

Os barbitúricos são potentes hipnóticos que produzem depressão dose-dependente do SNC. Seus efeitos depressores variam desde leve sedação e sono, anestesia geral até completa depressão bulbar que ocasiona o óbito. Os barbitúricos deprimem o córtex, tálamo e áreas motoras do SNC. O sistema reticular mesencefálico é

especialmente sensível aos efeitos depressores destes agentes. Este sistema controla o grau de atividade no SNC, incluindo estado de alerta e sono. Os centros medulares, isto é, o centro termorregulador, vagal, os centros respiratórios e o centro vasomotor também são deprimidos por doses anestésicas de barbitúricos. O mecanismo de ação é complexo, pois os barbitúricos alteram tanto a condutividade iônica de diversos íons como interagem com o complexo receptor do ácido gama-aminobutírico (GABA). No que diz respeito ao GABA, os barbitúricos incrementam sua capacidade de induzir aumento da condutância ao íon cloreto em diferentes locais do SNC, causando hiperpolarização da membrana e, consequentemente, redução da atividade elétrica do SNC. Com relação à condutância dos demais íons (Na^+, Ca^{++}, K^+), os barbitúricos a reduzem através da membrana plasmática, o que resulta em depressão seletiva do sistema reticular mesencefálico e das respostas polissinápticas em todas as porções do cérebro. Perifericamente, os barbitúricos diminuem a ligação e a seletividade da acetilcolina na membrana pós-sináptica, o que ocasiona excelente relaxamento muscular, potencializando os efeitos dos bloqueadores neuromusculares.

Compostos imidazólicos

Seu mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado. O etomidato também pode modular a neurotransmissão GABAérgica, interferindo com o receptor $GABA_A$. Em concentrações empregadas na clínica, potencializa os efeitos do GABA neste receptor, prolongando o tempo de abertura do canal de cloro e aumentando a probabilidade da abertura destes canais. Ao contrário da afinidade aumentada do receptor GABAérgico produzida pelos barbitúricos, o etomidato parece aumentar o número de receptores GABA disponíveis, possivelmente deslocando inibidores endógenos da ligação com este neurotransmissor.

Alquilfenóis

O mecanismo de ação do propofol é semelhante ao dos barbitúricos e benzodiazepínicos, visto que potencializa a ação do GABA em receptores $GABA_A$, bem como age diretamente induzindo a corrente de cloro na ausência do GABA. Foi demonstrado que este agente exerce ação pró-GABAérgica, inibindo tanto a taxa de disparos de neurônios dopaminérgicos quanto daqueles não dopaminérgicos.

Derivados da fenciclidina

Os agentes dissociativos têm ações complexas e não totalmente compreendidas na neurotransmissão do SNC. Bloqueiam os receptores muscarínicos dos neurônios centrais e podem potencializar os efeitos inibitórios do GABA. Estas substâncias interferem com a neurotransmissão GABAérgica e bloqueiam o processo de transporte neuronal da serotonina, dopamina e norepinefrina. Há evidências de que os agentes dissociativos potencializem os efeitos dessas catecolaminas por bloquearem sua recaptação. As doses de cetamina necessárias para bloquear os receptores do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) são consideravelmente menores que aquelas necessárias para induzir anestesia cirúrgica, o que explica por que este anestésico conserva propriedades analgésicas mesmo em doses subanestésicas. Provavelmente interagem com os receptores colinérgicos centrais atuando como antagonistas e com receptores opioides agindo como agonistas. Esta interação com os receptores opioides, especialmente o sigma, explicaria as reações de disforia que estes agentes promovem. O aumento da atividade motora que é observado após a utilização da cetamina é atribuído à sua capacidade de induzir aumento da concentração cerebral de dopamina e serotonina, o mesmo ocorrendo com a hipertonicidade muscular que estes agentes podem induzir.

A cetamina diminui ou altera a resposta do SNC a impulsos sensitivos sem bloquear o tronco cerebral e as vias medulares. Ocorre depressão no tálamo, centros dolorosos e, muito pouco, no sistema reticular mesencefálico. No entanto, em áreas subcorticais e no hipocampo, causa ativação. A ação anestésica da cetamina requer a presença de córtex cerebral funcional, sendo incapaz de induzir a anestesia em casos de lesão maciça do neocórtex, doenças corticais prévias ou hidrocefalia adiantada. A analgesia causada pela cetamina é atribuída ao bloqueio da condução de impulsos dolorosos ao tálamo e áreas corticais.

USOS TERAPÊUTICOS E EFEITOS COLATERAIS E/OU TÓXICOS

Os anestésicos intravenosos podem ser empregados para diferentes finalidades. Normalmente, são utilizados na indução anestésica que será mantida com anestésicos inalatórios ou para a realização de pequenos procedimentos cirúrgicos ou exames diagnósticos que requeiram contenção química de animais de temperamento irascível, nos quais sedação e anestesia local são insuficientes. Em Medicina Veterinária são utilizados isoladamente para promover anestesia em diversos procedimentos cirúrgicos. Seu uso não requer a utilização de aparelhos específicos, de difícil acesso à maioria dos profissionais devido ao seu alto custo e necessidade de especialização. São de fácil administração, sendo, em alguns casos, empregadas outras vias de administração. O que limita seu uso é o período hábil normalmente curto e a manutenção de plano anestésico adequado, que muitas vezes requer a repetição de doses.

Os anestésicos intravenosos podem promover os mais diferentes graus de depressão do SNC. Esta depressão pode variar desde leve sedação e sono até ausência total de reações do animal frente ao estímulo doloroso, na dependência da dose e do agente empregado, bem como da via e forma de administração.

Deve-se salientar a importância de conhecer cada agente anestésico, pois observa-se, entre os em geral empregados em anestesiologia veterinária, grande diversidade de ações relacionadas com a capacidade desses agentes de promover analgesia, relaxamento muscular, hipnose e graus variados de depressão dos aparelhos cardiovascular e respiratório, assim como distintas propriedades farmacológicas.

Barbitúricos

Dentre todos os derivados do ácido barbitúrico, apenas o tiopental é utilizado em anestesia e encontra-se disponíveis no mercado nacional. Emprega-se o tiopental na indução da anestesia que será mantida por intermédio de anestésico inalatório ou para procedimentos de curta duração, uma vez que a duração do efeito deste agente não ultrapassa 10 a 15 min. É utilizado em todas as espécies de animais domésticos e em algumas de animais silvestres.

A administração dos barbitúricos geralmente é precedida de medicação pré-anestésica, que pode ser realizada com fenotiazínicos, agentes agonistas de α_2-adrenorreceptores, benzodiazepínicos ou com a associação destes agentes aos opioides. A utilização de tais medicamentos contribui para que a indução e recuperação anestésicas sejam destituídas dos fenômenos excitatórios observados quando os barbitúricos são empregados como agentes únicos. A medicação pré-anestésica também contribui para redução da dose do agente, o que torna a técnica anestésica mais segura. Em cães, quando precedida de fenotiazínico, a dose de tiopental é reduzida à metade daquela como agente único. Associando-se o fenotiazínico ao midazolam, o sinergismo torna-se ainda mais evidente, sendo o decréscimo da dose do barbitúrico de quase 75%.

Após 10 a 20 s da administração de dose padrão de tiopental, observa-se perda da consciência e relaxamento muscular adequado, o que permite fácil intubação traqueal em cães e equinos. Em felinos e suínos, em geral, a intubação requer maior grau de relaxamento, que é obtido quando se utilizam doses maiores do agente indutor, bloqueadores neuromusculares ou prévia dessensibilização da orofaringe com anestésicos locais. Normalmente, em pequenos animais administra-se primeiramente 1/3 ou 1/2 da dose total tanto do tiopental quanto do pentobarbital. Decorridos aproximadamente 15 a 20 s para o tiopental e 30 a 60 para o pentobarbital, injeta-se lentamente o restante da dose, levando-se em consideração a perda gradativa dos reflexos protetores, até que se tenha administrado a dose calculada integralmente, ou quando se tiver alcançado o plano de anestesia adequado para o procedimento em questão. Para obter-se o efeito desejado, é importante que a administração destes agentes seja feita exclusivamente pela via intravenosa. A injeção realizada inadvertidamente no tecido perivascular, além de necrosá-lo, pode prejudicar a técnica anestésica, visto que o plano de anestesia pode não ser alcançado, tornando necessárias doses suplementares que são difíceis de adequar neste momento. A velocidade de administração também influenciará a ocorrência ou não de efeitos adversos, como apneia e taquicardia acentuada, quando a administração é muito rápida, ou a duração do efeito inferior à esperada, quando estes agentes são injetados muito lentamente.

A repetição da dose de tiopental com o objetivo de prolongar o período hábil anestésico pode tornar a recuperação anestésica extremamente longa e acompanhada de excitação. Em equinos, principalmente, esta prática não é recomendada. Os animais fazem várias tentativas para readquirir a posição quadrupedal, permanecendo com incoordenação motora por várias horas.

Os barbitúricos são importantes depressores respiratórios; reduzem tanto a frequência respiratória quanto o volume minuto. Observa-se comumente apneia após injeção em bólus, podendo ser revertida com manobras simples como pinçamento da orelha, tração da língua, entre outras. Estes agentes deprimem a resposta do centro respiratório às elevações da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial ($PaCO_2$), e a hipoxia – ou seja, o estímulo que deflagraria taquipneia compensatória – não ocorre. A capacidade residual funcional diminui em decorrência de depressão do centro respiratório e relaxamento muscular. A depressão respiratória causada pelos barbitúricos em alguns animais pode ser grave a ponto de causar aumento da $PaCO_2$ e diminuição da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO_2).

No sistema cardiovascular, as ações dos barbitúricos são bastante variáveis de acordo com as associações de medicamentos e o estado prévio do animal. Em cães normovolêmicos, após administração de dose anestésica padrão de tiopental, verifica-se taquicardia e aumento da pressão arterial média e do débito cardíaco. Em equinos pode-se verificar redução da pressão arterial, do retorno venoso e inotropismo negativo quando doses excessivamente altas são administradas em bólus. O débito cardíaco encontra-se normalmente diminuído, mas a resistência vascular periférica permanece normal ou ligeiramente aumentada. Em indivíduos hipovolêmicos, as alterações promovidas pelos barbitúricos podem ser mais drásticas. O tiopental, durante a Segunda Guerra Mundial, ficou conhecido como a “droga da eutanásia”, pois seu uso nos feridos em campo suscitou alta taxa de mortalidade. Obviamente, isto foi consequência do fato de estes pacientes encontrarem-se em choque hemorrágico. Nestas circunstâncias, ou em outros tipos de instabilidade circulatória (septicemia, arritmias não controladas, insuficiência cardíaca congestiva etc.) qualquer barbitúrico deve ser administrado com grande cautela ou não ser utilizado. O tiopental pode promover arritmias cardíacas de origem ventricular; sensibiliza o miocárdio à ação das catecolaminas, particularmente na presença de halotano, que também é agente arritmogênico.

Os barbitúricos diminuem a pressão intracraniana e por este motivo são indicados em pacientes vítimas de traumatismo craniano. Ocorre decréscimo do consumo de oxigênio cerebral, por diminuição do metabolismo do tecido nervoso. Diminuem ou não causam alteração da pressão intraocular, sendo particularmente úteis na indução da anestesia em cirurgias de olho aberto. Nos pacientes geriátricos, submetidos a cefalectomia, a associação de midazolam ao tiopental constitui técnica bastante segura e que vem sendo utilizada com sucesso, já que outros agentes não são adequados para as cirurgias oftálmicas.

Os barbitúricos não interferem significativamente nas contrações uterinas. Atravessam a barreira placentária causando efeitos depressores no feto, sendo estes efeitos dose-dependentes. O recém-nascido normalmente apresenta-se com depressão respiratória de grau moderado a grave; não são, por isso, recomendados como agentes de indução nas cesarianas ou em fêmeas no final da gestação.

Compostos imidazólicos

O etomidato é anestésico intravenoso de eleição em pacientes cardiopatas. Em nosso meio, seu uso não é muito difundido, pois alguns efeitos adversos observados após sua administração desencorajam seu emprego.

Promove efeito de ultracurta duração, desencadeando anestesia que não ultrapassa 10 a 15 min. Causa relaxamento muscular razoável, não possuindo ação analgésica. Dor à injeção, mioclonias, excitação e vômitos são episódios frequentes após a administração. As mioclonias podem permanecer durante todo o ato cirúrgico, sendo necessária a administração de relaxante muscular, como o diazepam, para atenuá-las. A mímica do vômito intermitente que ocorre imediatamente após a indução da anestesia no cão é particularmente desagradável para o anestesista e pode ser evitada quando se administra metoclopramida, pela via intramuscular ou intravenosa, no mesmo momento em que se injeta o agente pré-anestésico. O emprego de midazolam imediatamente antes da administração do etomidato reduz a incidência de excitação e mioclonias. A injeção de ambos os agentes deve ser feita o mais lentamente possível.

No sistema cardiovascular, o etomidato não causa qualquer alteração do ritmo cardíaco. Quando comparado com doses equipotentes do propofol ou tiopental, não promove diminuição da pressão arterial, redução da resistência vascular periférica ou depressão da contratilidade miocárdica. A frequência cardíaca também não sofre alterações, sendo, portanto, o débito cardíaco mantido; não sensibiliza o miocárdio às catecolaminas.

Quando utilizado em doses clínicas nos cães (1,0 a 2,0 mg/kg), pode desencadear aumento da frequência

respiratória e redução do volume corrente, resultando na manutenção dos valores de volume minuto. Em doses mais elevadas (3,0 mg/kg), pode promover acidose respiratória e hipoxemia moderada com recuperação dos valores da pressão parcial de oxigênio após 10 min. Sua administração é seguida por um breve período de hiperventilação e posterior depressão respiratória. Pode ocorrer apneia transitória, principalmente quando empregado em doses elevadas ou se administrado rapidamente.

O etomidato reduz o fluxo sanguíneo cerebral em até 50%, o metabolismo e a pressão intracraniana, sendo, portanto, indicado em neurocirurgia.

O etomidato foi relacionado, em estudos realizados na década de 1980, como o agente etiológico de óbito de pessoas sedadas com este medicamento por período prolongado (ao redor de 5 dias), em unidades de terapia intensiva. Esse fenômeno foi atribuído a insuficiência da suprarrenal pós-infusão prolongada. A atividade endócrina específica é uma inibição, dose-dependente e reversível, da enzima 11-β-hidroxilase, a qual converte o 11-desoxicortisol em cortisol, e, em menor intensidade, uma atividade inibitória sobre 17-α-hidroxilase. Essa atividade promove incremento dos precursores do cortisol, tais como 11-desoxicortisol e 17-hidroxiprogesterona, bem como elevação de ACTH. A inibição enzimática causada pelo etomidato parece estar relacionada com radicais livres originários da estrutura molecular do etomidato, os quais se ligam ao citocromo P-450. Essa inibição resulta na diminuição da ressíntese do ácido ascórbico, o qual é requerido para a síntese de esteroides. Em cães, observou-se que seu emprego na indução da anestesia na dose de 2,0 mg/kg reduziu a resposta adrenocortical à anestesia e à cirurgia entre 2 e 6 h após a administração.

Seu índice terapêutico é 16 no cão, o que significa que a dose letal é 16 vezes a dose hipnótica. O etomidato fica praticamente restrito aos cães ou gatos portadores de cardiopatias que justifiquem seu emprego, tendo-se em vista os efeitos desagradáveis observados após seu uso. Sabe-se que sua administração lenta, bem como a associação com opioides ou benzodiazepínicos, minimiza a ocorrência de efeitos adversos e potencializa sua ação.

Alquilfenóis

Anestésico intravenoso de curta duração, o propofol pode ser utilizado em injeção contínua ou em doses repetidas, sem que o despertar ocorra tardiamente. A indução e a recuperação da anestesia geralmente ocorrem de forma bastante satisfatória; observa-se ausência de fenômenos excitatórios quando sedativos são utilizados na medicação pré-anestésica. Pode ocorrer dor à injeção, mas somente quando o propofol é injetado em veia de pequeno calibre; não promove lesão tecidual se administrado fora da veia. Não ocorre analgesia com este agente e o grau de relaxamento muscular é moderado.

No sistema respiratório promove depressão; após sua administração ocorrem apneia transitória, redução do volume minuto e da frequência respiratória com aumento da $PaCO_2$ e diminuição da PaO_2, sendo a incidência destes efeitos diretamente proporcional à dose administrada, assim como a velocidade de aplicação do fármaco, a medicação pré-anestésica empregada e a presença prévia de hiperventilação e hiperóxia.

O propofol provoca hipotensão sistêmica resultante da redução da resistência vascular periférica. O índice cardíaco não é afetado de forma acentuada. Seu uso deve ser evitado em indivíduos com função cardiovascular comprometida, no paciente geriátrico ou hipovolêmico.

O propofol promove efeitos adversos mínimos na função hepática, fato evidenciado pela ausência de alterações nos testes de função hepática (alanina aminotransferase – ALT; aspartato aminotransferase – AST; fosfatase alcalina); o mesmo ocorre com a função renal.

Atravessa a barreira placentária, não promovendo efeitos teratogênicos ou depressão importante que inviabilize os fetos. Os filhotes de mães submetidas à cesariana com este agente mostram-se deprimidos, sendo o grau de depressão dose-dependente.

Pode ser empregado em pequenos e grandes animais e é especialmente útil em situações nas quais a administração de anestesia inalatória é difícil, como, por exemplo, nas salas de radiologia e quando se necessita prolongar a anestesia com doses subsequentes. Nestes casos, a recuperação ocorre no mesmo período de tempo que aquele após administração de dose única, sendo a marcha rapidamente readquirida e quase desprovida de incoordenação motora.

Apesar de o propofol ser considerado atualmente o agente hipnótico mais indicado para a anestesia intravenosa total em cães, seu perfil farmacocinético não é o ideal, pois seu volume de distribuição é superior ao do tiopental sódico. Apresenta como grande vantagem uma taxa de depuração elevada com sua biotransformação rápida pelas vias hepática e extra-hepática, possibilitando que o período de recuperação anestésica seja curto, dependendo da duração da infusão. As taxas de infusão de propofol para a manutenção da anestesia em cães e gatos variam entre 0,2 e 0,8 mg/kg/min, de acordo com o analgésico associado, a medicação pré-anestésica administrada e a duração da manutenção da anestesia.

Derivados da fenciclidina

A cetamina e a tiletamina são os dois únicos representantes da classe das fenciclidinas que se encontram atualmente em uso clínico. O amplo emprego destes agentes em Medicina Veterinária deve-se ao fato de apresentarem margem de segurança elevada, por haver a possibilidade de administração por outras vias além da intravenosa e por serem utilizados em inúmeras espécies de animais domésticos e silvestres.

Os anestésicos dissociativos promovem um tipo de anestesia que difere completamente daquela observada com outros agentes anestésicos. Não se verifica perda de reflexos protetores, os olhos permanecem abertos, as pupilas midriáticas e há ausência de relaxamento muscular. A hipertonia muscular é comum com cetamina, sobretudo se administrada isoladamente. A sialorreia é frequente, principalmente em felinos e ruminantes. A administração prévia de anticolinérgicos para antagonizar este efeito foi prática muito comum, porém não é indicada. A taquicardia que se observa quando estes dois agentes são associados é extremamente deletéria para o sistema cardiovascular, sobretudo em animais idosos ou portadores de cardiopatias. A cetamina e a tiletamina promovem analgesia intensa no sistema muscular esquelético.

Podem ocorrer movimentos involuntários bruscos durante o ato operatório, sem que estejam associados a dor. A recuperação da anestesia pode ocorrer de forma súbita e acompanhada de excitação. Como os anestésicos dissociativos estimulam determinadas áreas do SNC, são comuns reações de delírio e alucinações no despertar. Em felinos, observa-se frequentemente catalepsia, seguida de ataxia e aumento da atividade motora. Verificam-se hiper-reflexia e sensibilidade ao toque também. Em alguns casos, as manifestações de delírio ou excitação podem ocorrer muitas horas após a recuperação da anestesia. Esta reação retardada nunca foi evidenciada com outros agentes anestésicos.

Com o intuito de incrementar o grau de relaxamento muscular, geralmente associam-se à cetamina benzodiazepínicos (midazolam, diazepam), agonistas de α_2-adrenorreceptores ou, eventualmente, os fenotiazínicos (para maiores detalhes, ver *Capítulo 14*). Em animais de laboratório, a associação de xilazina e cetamina é prática bastante comum, embora o grau de analgesia obtido não seja intenso e possa ocorrer depressão cardiorrespiratória. A acepromazina, em associação com opioide, seguida da administração de midazolam e cetamina, tem sido empregada em cães e gatos para indução da anestesia com anestésicos inalatórios ou procedimentos de curta duração. A recuperação anestésica em geral é isenta de fenômenos excitatórios. Esta associação é utilizada em outros animais como potros, ovelhas, cabras e porcos. Em cavalos adultos, a cetamina pode ser utilizada em uma série de associações que envolvem o emprego de fenotiazínico, éter glicerila guaiacol, agonistas de α_2-adrenorreceptores ou benzodiazepínicos (midazolam ou diazepam). Utilizando-se agonistas de α_2-adrenorreceptores, detomidina ou romifidina na medicação pré-anestésica e diazepam seguido da cetamina, obtém-se ótima anestesia caracterizada por indução e recuperação anestésicas suaves e excelente grau de relaxamento muscular. A associação tiletamina-zolazepam promove, durante a recuperação da anestesia, rigidez muscular nas extremidades, sobretudo dos membros pélvicos com apoio característico em pinça. Em cães, o uso de tiletamina-zolazepam pode ser acompanhado de excitação intensa na recuperação, que ocorre com maior frequência que a desejável para um anestésico de uso rotineiro.

A cetamina causa depressão dose-dependente do sistema respiratório. Pode aumentar a $PaCO_2$ e diminuir o pH e a PaO_2, evidenciando a depressão. Diminui a frequência respiratória e o volume minuto, tornando a respiração arrítmica, caracterizada como apnêustica. Nesta situação, o animal faz uma pausa na inspiração e expira rapidamente.

No sistema cardiovascular, os efeitos da cetamina e da tiletamina são bastante discutíveis. Há quem afirme que estes agentes possuem propriedades simpatomiméticas, promovendo aumento do débito cardíaco e da

pressão arterial, e outros que asseguram que são agentes depressores. Em trabalhos experimentais verificou-se incremento de 32% na pressão arterial média e de 37% no débito cardíaco. Alguns autores apontam comportamento bifásico da pressão arterial com decréscimo transitório inicialmente e posterior aumento. No contexto geral, no entanto, tem-se que estes agentes são taquicardizantes, aumentam a pressão arterial, a pressão da artéria pulmonar, de capilares pulmonares, a resistência vascular periférica, a pressão intracraniana e a pressão intraocular. Um dos possíveis mecanismos responsáveis pelos efeitos estimulantes no sistema cardiovascular seria a inibição da captação de norepinefrina nas terminações nervosas. Em animais com insuficiência cardíaca hipertrófica, deve-se evitar seu uso, bem como naqueles portadores de taquiarritmias.

Sua utilização em animais portadores de epilepsia também é contraditória, pois tem-se observado que a cetamina não aumenta a incidência de convulsões em animais propensos. Todavia, seu uso é desaconselhável em pacientes que sofreram traumatismo craniano; pode ser empregado em pacientes portadores de glaucoma e como técnica anestésica para as cirurgias oftalmológicas desde que em associações com benzodiazepínicos.

Após a anestesia com cetamina observa-se aumento na concentração das enzimas hepáticas por 3 a 4 dias. No entanto, em pacientes humanos com disfunção hepática prévia, não houve agravamento do quadro. A cetamina atravessa a barreira placentária prontamente, alcançando altas concentrações no concepto, e cães nascidos de cesárea apresentam-se com sinais de depressão do SNC. O mesmo não ocorre com caprinos, que mostram valores de pressão arterial e frequência cardíaca elevados.

POSOLOGIA

As doses, associações e especialidades farmacêuticas são apresentadas nos Quadros 11.4 e 11.5. A dose do tiopental varia conforme a medicação pré-anestésica utilizada, doença prévia, função cardiovascular e respiratória. A concentração preconizada é de 2,5% para pequenos animais e de 5% para grandes animais, sendo esta diluição realizada com água bidestilada. Após o uso, a solução deve permanecer refrigerada a 4°C, sendo estável por 1 semana.

Solução de Ringer com lactato não deve ser usada para reconstituir qualquer dos barbitúricos, e estes não devem ser misturados com soluções ácidas de outros medicamentos, porque, com a diminuição da alcalinidade, precipita-se sob forma de ácidos livres.

O etomidato deve ser aplicado lentamente, durante período de 30 a 60 s.

O propofol, quando apresentado como emulsão fluida de óleo em água, possui coloração branca, acondicionado em ampolas de vidro transparente. Por conter lecitina de ovo em sua composição, a emulsão de propofol possibilita o crescimento de microrganismos, de modo que, uma vez que a ampola foi aberta, é necessário seu consumo ou o descarte da mesma ao término do dia.

A associação da cetamina é preconizada com substâncias que promovam relaxamento muscular, tais como benzodiazepínicos (diazepam ou midazolam), agonistas de α_2-adrenorreceptores (xilazina, detomidina, romifidina ou dexmedetomidina), assim como anticolinérgicos (atropina) para reduzirem a salivação profusa induzida.

A tiletamina apresenta-se sob a forma de pó branco, altamente hidrossolúvel, associada ao zolazepam, na proporção de 1/1. A diluição do pó liofilizado (250 mg, sendo 125 mg de cada substância) deve ser feita com água esterilizada (5 mℓ), sendo tal solução estável por 4 dias em temperatura ambiente e por 2 semanas se conservada a 4°C. Preconiza-se, a fim de reduzir a salivação abundante produzida pelos agentes dissociativos, o uso prévio de atropina (exceção feita aos ruminantes e equinos), na dose de 0,025 mg/kg, pela via subcutânea, 15 min antes da aplicação da associação tiletamina-zolazepam.

QUADRO 11.4 Doses e associações dos anestésicos intravenosos.

Princípio ativo	Animais	Dose (mg/kg)	Via	Associação
Tiopental	Pequenos animais	25	IV	Sem uso prévio de MPA
		12,5	IV	Uso de MPA simples

	Cães	5 a 6	IV	Uso prévio de acepromazina e midazolam
Etomidato	Camundongos/ratos	45	IP	–
	Hamsters	50 a 90	IP	–
	Pequenos animais	0,5 a 2,0	IV	Dose-dependente da MPA
	Grandes animais	0,2 a 0,5	IV	–
Propofol	Pequenos animais	5 a 7	IV	Uso prévio MPA há redução da dose (30 a 40%)
		0,4/min	IV	Manutenção por infusão contínua
	Equinos	2 a 4	IV	–
		0,2/min	IV	–
Cetamina Tiletamina	Pequenos/grandes	2 a 5	IV	–
	Felinos/felídeos	8 a 10	IM	–
	Cães	10 a 15	IM	–
	Camundongos	150	IP	Associada à xilazina
	Ratos	90	IP	Associada à xilazina
	Hamsters	200	IP	Associada à xilazina
	Cães	2,0 a 3,5	IV	Associada ao zolazepam
		5	IM	Associada ao zolazepam
	Gatos	2,5	IV	Associada ao zolazepam
		1,8 a 2,5	IM	Associada ao zolazepam
	Equinos	0,5 a 1,0	IV	Associada ao zolazepam
	Bovinos/caprinos	2	IV	Associada ao zolazepam
	Ovinos	6	IV	Associada ao zolazepam
	Suínos	3	IM	Associada ao zolazepam
	Coelhos	7,5 a 15,0	IM	Associada ao zolazepam
	Camundongos/ratos/hamsters	25	IM	Associada ao zolazepam

IM: via intramuscular; IP: via intraperitoneal; IV: via intravenosa; MPA: medicação pré-anestésica.

QUADRO 11.5 Especialidades farmacêuticas dos anestésicos intravenosos.

Princípio ativo	Especialidade farmacêutica	Apresentação

Tiopental	Thionembutal®	0,5 ou 1 g
	Tiopental®	
Etomidato	Hypnomidate®	2 mg/mℓ; ampola 10 mℓ
Propofol	Diprivan®	20 mg/mℓ; ampola 10 mℓ
Cetamina	Ketalar®, Ketamin®, Vetanarcol®	50 mg/mℓ
	Dopalen®, Francotar®, Cetamina®	100 mg/mℓ
	Vetaset®	Frasco-ampola 10 mℓ
Tiletamina-zolazepam	Telazol®	100 mg/mℓ, sendo 50 mg/mℓ de cada substância
	Zoletil 50®	50 mg/mℓ, sendo 25 mg/mℓ de cada substância; frasco-ampola 5 mℓ

BIBLIOGRAFIA

Andress, J. L.; Day, T. K.; Day, D. G. The effects of consecutive day propofol anesthesia on feline red blood cells. *Vet Surg*, v. 24, n. 3, pp. 277-282, 1995.

Cortopassi, S.R.G.Avaliação da anestesia geral com propofol em cães pré-medicados com acepromazina e alfentanil. São Paulo, 116 p. Dissertação (Mestrado) – *Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo*, 1993.

Cortopassi, S.R.G.; Holzchuh, M.P.; Fantoni, D.T. Avaliação da anestesia geral com propofol em cães pré-tratados com acepromazina e alfentanil. *Ciência Rural*, v. 30, n. 4, pp. 635-644, 2000.

Cortopassi, S.R.G.; Intelizano, T.R.; Fantoni, D.T.; Otsuki, F.A. Avaliação cardiorrespiratória e oxicapnométrica de diferentes tratamentos com quetamina-S em cães. In: *Congresso Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária*. Goiânia, 4, 2000. Anais. Goiânia: CBCAV, 2000, p. 190.

Davies, C. Excitatory phenomena following the use of propofol in dogs. *Journal of Veterinary Anesthesia*, v. 18, pp. 48-51, 1991.

Dawidowicz, A. L.; Fornal, E.; Mardarowicz, M.; Fijalkowska, A. The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology*, v. 93, p. 992-997, 2000.

Diago, M.C.; Amado, J.A.; Otero, M.; Lopez-Cordovilla, J.J. Antiadrenal action of a subanaesthetic dose of etomidate. *Anaesthesia*, v. 43, pp. 644-5, 1988.

Fantoni, D.T. Avaliação do uso da romifidina isolada como agente pré-anestésico e associada ao tiamilal na anestesia geral de curta duração em equino. São Paulo, 110 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, 1993.

Fitzgerald, G.; Cooper, J. E. Preliminary studies on the use of propofol in the domestic pigeon (Columba livia). *Res Vet Sci*, v. 49, n. 3, pp. 334-338, 1990

Flecknell, P.; McDonell, W.; Young, S. Anaesthesia of laboratory animals. Short Course. University of Guelph, Ontario, 57 p., 1994.

Fragen, R.J.; Avram, M.J. Anestésicos venosos não opioides. In: Barash, P.G.; Cullen, B.F.; Stoelting, R.K. *Tratado de anestesiologia clínica*. São Paulo, Manole, pp. 283-313, 1993.

Glen, J.B. Animal studies of anaesthetic activity of ICI 35868. *Br. J. Anaesth.*, v. 52, pp. 731-741, 1980.

Hall, L.W.; Clarke, K.W. General pharmacology of intravenous anaesthetic agents. In: Veterinary anaesthesia. 9th ed. London, Baillère Tindall, pp. 90-7, 1991.

Haskins, S.C.; Faver, T.B.; Patz, J.D. Ketamine in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, v. 46, pp. 1855-60, 1985.

Ilkiw, J.E. Other potentially useful new injectable anesthetic agents. The Veterinary Clinics of North America, v. 22, n. 2, pp. 281-9, 1992.

Ilkiw, J.E.; Haskins, S.C.; Patz, J.D. Cardiovascular and respiratory effects of thiopental administration in hypovolemic dogs. *Am. J. Vet. Res.*, v. 52, n. 4, 576-80, 1991.

Ilkiw, J.E.; Patz, J.D.; Haskins, S.C. Cardiovascular and respiratory effects of propofol administration in hypovolemic dogs. *Am. J. Vet. Res.,* v. 53, n. 12, 2323-7, 1992.

Jacobson, J.D.; Hartsfield, S.M. Cardiovascular effects of intravenous bolus administration and infusion of ketamine-midazolam in dogs. *Am. J. Vet. Res.,* v. 54, n. 10, pp. 1710-1714, 1993.

Lin, H.C.; Thurmon, J.C.; Benson, G.J.; Tranquillii, W.J. Telazol – a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *J. Vet. Pharmacol. Therap*., v. 16, pp. 383-418, 1992.

Lopez, H. S.; Gallardo, N. P.; Izquierdo, P.; Medina, J. A. C. Anestesia general con propofol en perros mediante infusión continua. Experiencias clínicas. *Veterinaria*, México, v. 5, n. 3, p. 199-205, 1994.

Ludders, J.W. Precautions when using etomidate in veterinary medicine. *The Veterinary Clinics of North America*, v. 22, n. 2, pp. 280-1, 1992.

Lumb, W.V.; Jones, E.W. Veterinary anesthesia. Philadelphia, Lea & Febiger, 693 p., 1984.

Massone, F. *Anestesiologia veterinária*. 2 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 252 p., 1994.

Matthews, N.S. Etomidate and telazol. *The Veterinary Clinics of North America – Small animal practice*, v. 29, n. 3, pp. 779-792, 1999.

McKelvey, D.; Hpllingshead, K.W. Anesthetic agents and techniques. In: *Small animal anesthesia*, St. Louis, Mosby-Year Book, pp. 119-62, 1994.

Morey, T. E.; Modell, J.H.; Shekhawat, D.; Shah, D.O.; Klatt, B.; Thomas, G.P.; Kero, F. A.; Booth, M.M.; Dennis, D.M. Anesthetic properties of a propofol microemulsion in dogs. *Anesthesia and Analgesia*, v. 103, n. 4, p. 882-887, 2006.

Muir, W.W. Intravenous anesthetics and anesthetic techniques in horses. In: Muir, W.W.; Hubbell, J.A.E. *Equine anesthesia*. St. Louis, Mosby-Year Book, pp. 281-309, 1991.

Muir, W.W.; Hubbell, J.A.E. Cardiopulmonary and anesthetic effects of ketamine and its enantiomers in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, v. 49, n. 4, pp. 530-534, 1988.

Muir, W.W.; Hubbell, J.A.E. *Handbook of veterinary anesthesia*. St. Louis, Mosby, 340 p., 1989.

Muir, W.W.; Mason, D.E. Side effects of etomidate in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 194, n. 10, 1430-4, 1989.

Paddleford, R.R. General Anesthesia. In: *Manual of small animal anesthesia*. St. Louis, Mosby Year-Book, pp. 31-46, 1989.

Pascoe, P.J. The case for maintenance of general anesthesia with an injectable agent. *The Veterinary Clinics of North America*, v. 22, n. 2, pp. 275-7, 1992.

Peduto, V.A; Concas, A.; Santoro, G.; Biggio, G.; Gessa, G.L. Biochemical and electrophysiologic evidence that propofol enhances GABAergic transmission in the rat brain. *Anesthesiology*, v. 75, n. 6, pp. 1000-9, 1991.

Reves, G.J.; Glass, P.S.A.; Lubarsky, D.A. Nonbarbiturate intravenous anesthesias. In: Miller, R. D. *Anesthesia*. 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, pp. 232-256, 2000.

Robertson, S. Advantages of etomidate use as an anesthetic agent. *The Veterinary Clinics of North America*, v. 22, n. 2, pp. 277-80, 1992.

Robertson, S. A.; Johnston, S.; Beemsterboer, J. Cardiopulmonary, anesthetic. and post anesthetic effects of intravenous infusions of propofol in Greyhounds and non-Greyhounds. *American Journal of Veterinary Research*, v. 53, p. 1027-1032, 1992.

Rouby, J.J.; Andreev, A; Leger, P.; Arthaud, M.; Landault, C., Vicaut, E.; Eurin, J.; Gandjbakch, I.; Viars, P. Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. *Anesthesiology*, v. 75, pp. 33-42, n. 1, 1991.

Rushman, G.B.; Davies, N.J.H.; Atkinson, R.S. Intravenous drugs in anaesthesia. In: *A short history of anaesthesia – the first 150 years.* Oxford: Butterworth Heinemann, pp. 70-87, 1996.

Sebel, P.S.; Lowdon, J.D. Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology*, v. 71, pp. 260-77, 1989.

Short, C.E. Barbiturate anesthesia. In: *Principles & practice of veterinary anesthesia*. Baltimore, Williams & Wilkins, pp. 58-69, 1987.

Short, C.E. Talking about telazol. Veterinary medicine. Short, C.E. Dissociative anesthesia. In: *Principles & practice of veterinary anesthesia*. Baltimore, Williams & Wilkins, pp. 158-69, 1987.

Smedile, L.E.; Duke, T.; Taylor, S.M. Excitatory movements in a dog following propofol anesthesia. JAAHA, v. 32. pp. 365-8, 1996.

Thurmon, J.C. Injectable anesthetics. In: Thurmon, J.C.; Tranquilli, W.L.; Benson G.J. *Lumb & Jones – Veterinary anesthesia*. 3 ed. Baltimore, Williams & Wilkins, pp. 210-240, 1996.

Uchida, I.; Li, L.; Yang, J. The role of GABA A receptor a 1 receptor subunit N-terminal domain in propofol potentiation of chloride current. *Neuropharmacology*, v. 36, pp. 11-12, 1997.

Verghese, S. Anesthetic management of the ambulatory pediatric surgery patient. In: McGoldrick, K.E. *Ambulatory anesthesiology: a problem-oriented approach*. Baltimore, Williams & Wilkins, pp. 58-87, 1995.

Way, W.L.; Trevor, A.J. Farmacologia dos anestésicos não-narcóticos intravenosos. In: Miller, R.D. *Tratado de anestesia*. 2 ed. São Paulo, Manole, pp. 821-55, 1989.

White, P.F.; Way, W.L.; Trevor, A.J. Ketamine – Its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology*, v. 56, pp. 119-36, 1982.

Wright, M. Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 180, n. 12, 1462-71, 1982.

Yang, J.; Uchida, I. Mechanisms of etomidate potentiation of $GABA_A$ receptor gate-currents in cultured postnatal hippocampal neurons. *Neuroscience*, v. I, pp. 69-78, 1996.

12

Anestésicos Locais

Silvia Renata Gaido Cortopassi | Denise Tabacchi Fantoni | Maria Martha Bernardi

INTRODUÇÃO

Há muito tempo se conhecem as propriedades tanto anorexígenas como anestésicas das folhas do arbusto andino *Erythroxylon coca.* O princípio ativo dessas folhas foi isolado em 1860 e denominado cocaína, tendo sido o primeiro anestésico local descoberto. Seu uso clínico foi proposto por dois pesquisadores vienenses, Sigmund Freud e Karl Koller, no final do século 19. Em 1884, Freud estudou os efeitos da cocaína no sistema nervoso central (SNC) e Koller a introduziu como anestésico local em oftalmologia. No mesmo ano, o pesquisador Hall empregou-a em odontologia e Halmsted, avaliando seus efeitos em troncos nervosos, sugeriu seu emprego em anestesia por bloqueio nervoso. Em 1892, foi sintetizada a procaína, a qual, por não causar dependência nem ser vasoconstritora como a cocaína, substituiu esta última com vantagens, tornando-se o protótipo dos anestésicos locais. Vários outros aminoésteres foram introduzidos posteriormente, incluindo a tetracaína, em 1932, e a cloroprocaína, em 1955. Em 1943, a lidocaína foi sintetizada por Lofgren, e sua introdução clínica 1 ano depois marcou o primeiro uso de uma nova classe de anestésicos locais, as amino-amidas. Outros agentes desse grupo foram desenvolvidos, incluindo mepivacaína (1956), bupivacaína (1957), prilocaína (1959), etidocaína (1971) e ropivacaína (1989).

Os anestésicos locais são agentes que bloqueiam reversivelmente a condução nervosa, quando aplicados localmente no tecido nervoso em concentração apropriada. É importante lembrar que a grande vantagem dos anestésicos locais é seu efeito reversível; após seu emprego há recuperação completa da função nervosa sem que se evidencie dano estrutural nas células ou fibras nervosas. Causam a perda da sensibilidade dolorosa pelo bloqueio da condução nervosa do estímulo doloroso ao SNC, porém não causam perda da consciência, como ocorre com os anestésicos gerais. Sua ação é seletiva e específica. Assim, se aplicados no córtex motor, impedem a geração de impulsos a partir desta área; quando injetados na pele, impedem a geração e transmissão de impulsos sensoriais. Além disso, o anestésico local, quando aplicado a um tronco nervoso, bloqueia tanto fibras sensitivas como as motoras da área inervada. Outro ponto importante é que o anestésico local deve estar no seu local de ação em concentração suficiente para produzir a perda da sensibilidade dolorosa, o que nem sempre é possível, como nos processos inflamatórios, regiões infeccionadas, abscessos etc. Assim, o anestésico local, por ser base fraca, e o pH local do processo inflamatório muito baixo estão dissociados e, portanto, somente pequena quantidade do agente está disponível para produzir anestesia local.

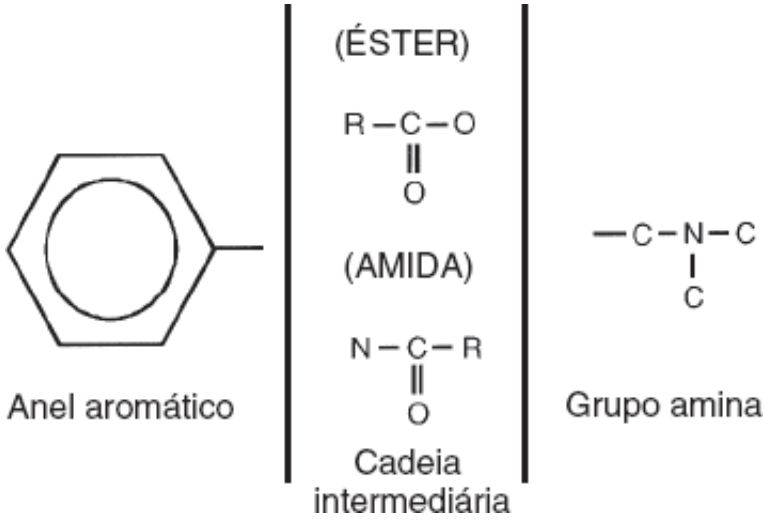
ESTRUTURA QUÍMICA

Os anestésicos locais (AL) variam em seus efeitos clínicos e essas diferenças dependem de sua estrutura química. A maioria dos agentes empregados é constituída de três partes fundamentais: um radical lipofílico e outro hidrofílico, unidos pela cadeia intermediária (Figura 12.1).

A porção lipofílica é um resíduo aromático derivado do ácido benzoico (cocaína, benzocaína), ácido para-aminobenzoico (procaína, tetracaína) ou a xilidina (lidocaína, bupivacaína). O ácido para-aminobenzoico, por ser

uma molécula pequena, pode funcionar como hapteno e determinar reações alérgicas.

A ligação da cadeia intermediária com o resíduo aromático determina algumas propriedades importantes dos anestésicos locais. Assim, quando esta ligação é do tipo éster, como na procaína, o medicamento é rapidamente hidrolisado e, portanto, este tipo de anestésico local é rapidamente degradado e inativado no organismo. Por outro lado, quando esta ligação é do tipo amida, como é o caso da bupivacaína, sua biotransformação é lenta, tendo então ação duradoura. A hidrofobicidade aumenta tanto a potência, como também a duração do efeito do anestésico local. Isto ocorre porque a ligação do medicamento em locais hidrofóbicos diminui a velocidade de hidrólise pelas esterases plasmáticas e ocorre aumento da distribuição do medicamento no seu local de ação. Além disso, observa-se que a hidrofobicidade aumenta a toxicidade do anestésico local, mas com relação à potência anestésica pouco ou nada contribui.



■ **Figura 12.1** Fórmula estrutural dos anestésicos locais.

Com relação à cadeia intermediária, a distância de 6 a 9 Å entre os grupos lipofílicos e hidrofílicos (4 a 5 átomos) é crítica para a ação anestésica. Compostos como anti-histamínicos e fármacos anticolinérgicos apresentam fraca ação anestésica, pois possuem uma cadeia intermediária semelhante à dos anestésicos locais. Até certo ponto, o aumento da cadeia intermediária aumenta também a lipossolubilidade do anestésico local.

A porção hidrofílica (grupo amina) é, em geral, derivada do álcool etílico ou do ácido acético. Moléculas ligadas à porção hidrofílica tornam o agente insolúvel, restringindo seu uso à anestesia tópica de mucosas. O grupo hidrofílico é geralmente uma amina terciária, como é o caso da procaína, porém pode ser uma amina secundária como a butetamina. É a porção ionizável da molécula que vai sofrer a influência do pH do meio e, portanto, é a única que pode ser manipulada pelo anestesiologista. É ela que determina a velocidade de ação do AL.

Os anestésicos locais podem ser classificados segundo o tipo de ligação do resíduo aromático com a cadeia intermediária. Desta forma, têm-se os anestésicos locais do tipo éster (procaína, cloroprocaína, tetracaína) e do tipo amida (etidocaína, prilocaína, mepivacaína, lidocaína, bupivacaína e ropivacaína).

As qualidades do anestésico local para que este seja considerado ideal são apresentadas no Quadro 12.1.

Com poucas exceções, os AL são aminas, comportando-se como bases fracas. São instáveis e pouco solúveis em água, daí serem apresentados na forma de sais de ácidos fortes (em geral cloridratos), para que tenham maior estabilidade e sejam hidrossolúveis. Assim, em um frasco de AL encontra-se o agente sob a forma de cloridrato, em solução aquosa. Nessa solução, parte do AL estará na forma ionizada e parte na forma não ionizada. O grau de ionização do AL depende do pKa do agente e do pH do meio e é regido pela equação de Henderson-Hasselbalch:

$$pKa - pH = \log \frac{\text{ionizado}}{\text{não ionizado}}$$

QUADRO 12.1 Qualidades desejáveis de um anestésico local.

Características	Qualidades
Químico-físicas	Solubilidade em água, pH próximo à neutralidade, permitir esterilização, ser estável
Farmacocinéticas	Latência curta para a anestesia, duração suficiente para a cirurgia, inativação rápida, não deixar resíduos, ser compatível com a epinefrina, não ser irritante para os tecidos
Gerais	Ser eficaz sem importar qual o tecido a ser anestesiado, não produzir hiperalgesia, ter baixa toxicidade sistêmica, ter preço acessível

Como o pH das soluções de AL é ácido (3,5 a 5,5), principalmente nas soluções contendo epinefrina, a maior parte do AL está na forma ionizada. Ao ser injetado no organismo, é tamponado pelos sistemas tampão teciduais, a equação é desviada no sentido de aumento da forma não ionizada e, assim, o AL pode penetrar nos tecidos. Ao chegar à membrana axonal no lado interno da célula, encontra um território mais ácido, ioniza-se novamente e, assim, tem condições de agir, fazendo interação de cargas com pontos específicos do canal de Na^+.

PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

Peso molecular. Varia de 220 a 290 Da entre os diferentes agentes. Desempenha papel relevante na movimentação dos AL através dos canais de sódio da membrana nervosa, além de ser fator preponderante no grau de permeabilidade através da dura-máter.

Lipossolubilidade. Principal determinante da potência anestésica. O axolema é composto de 90% de lipídios e apenas 10% de proteínas. Desta forma, compostos altamente lipossolúveis tendem a penetrar a membrana nervosa mais facilmente. Como exemplo temos que a adição do grupamento butil na porção final da procaína torna esta substância mais lipossolúvel e intrinsecamente mais potente que a procaína. A reposição do grupamento metil com butil na porção lipofílica da mepivacaína leva à formação da bupivacaína (mais lipossolúvel e três a quatro vezes mais potente).

Grau de ionização. O início do bloqueio de condução está diretamente ligado à proporção de formas não ionizadas. O período de latência depende do pKa da substância e do pH do meio. Assim, quanto maior o valor do pKa, menor quantidade da forma não ionizada está presente. Por exemplo, lidocaína/etidocaína possuem pKa 7,7; no pH 7,4, aproximadamente 65% destas drogas estarão na forma ionizada e 35% na forma não ionizada; tetracaína pKa 8,6 a 5% na forma não ionizada e 95% catiônica; bupivacaína pKa 8,1 a 15% na forma não ionizada. Desta forma, o período de latência da lidocaína e da etidocaína é mais curto em relação aos demais agentes (Quadro 12.2).

Ligação às proteínas plasmáticas. A duração de ação está primariamente relacionada ao grau de afinidade proteica dos vários AL (Quadro 12.2).

QUADRO 12.2 Propriedades físico-químicas dos anestésicos locais.

Anestésico	Peso molecular	pKa	Coeficiente de partição	Ligação proteica (%)
Procaína	236	8,9	0,02	6
Tetracaína	264	8,6	4,1	76
Cloroprocaína	271	8,7	0,14	–
Prilocaína	220	7,9	0,9	55
Lidocaína	234	7,7	2,9	65

Mepivacaína	246	7,6	0,8	75
Bupivacaína	288	8,1	28	95
Etidocaína	276	7,7	141	95
Ropivacaína	274	8	9	90 a 95

RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE

Modificações na estrutura química de um AL alteram seus efeitos farmacológicos. Por exemplo, alongando-se a cadeia intermediária ou aumentando-se o número de carbonos da amina terciária ou do anel aromático, obtém-se um fármaco com lipossolubilidade diferente, bem como potência, taxa de metabolismo e período hábil também diferentes.

Na realidade, a adição de um radical butil ao grupo amino do anel benzênico da procaína resulta na tetracaína, que é mais lipossolúvel, 10 vezes mais potente e apresenta uma duração de ação mais longa, relacionada a uma redução de quatro vezes na taxa de biotransformação. Em contrapartida, a introdução de um halógeno (Cl^-) no anel aromático da procaína resulta na formação do cloroprocaína, substância que é hidrolisada três a quatro vezes mais rapidamente pela colinesterase plasmática. Esta hidrólise rápida limita sua duração de ação e reduz a ocorrência de toxicidade sistêmica.

A adição do grupo butil à extremidade amina da mepivacaína resulta na bupivacaína, que é cerca de 15 vezes mais lipossolúvel e tem potência e duração cerca de três a quatro vezes maiores que as da mepivacaína. A etidocaína assemelha-se à lidocaína, porém um grupo propil em lugar de um etil na porção amina e a adição de um grupo etil no carbono alfa da cadeia intermediária lhe conferem um aumento de 50 vezes na lipossolubilidade e de duas a três vezes na duração de ação.

FARMACOCINÉTICA

O anestésico local atravessa as membranas do nervo por difusão, obedecendo a um gradiente de concentração que depende basicamente da lipossolubilidade do medicamento, do pH do meio e da concentração do medicamento. Sob condições habituais de administração, o pH das soluções dos anestésicos locais é trazido para aquele dos líquidos extracelulares (pH = 7,4), sem levar em consideração o pH da solução injetada. Como os anestésicos locais são bases fracas com pKa que varia de 8 a 9, no pH dos tecidos, os anestésicos locais tendem a ficar em maior proporção na sua forma ionizada, tendo, portanto, maior dificuldade de atravessar as barreiras celulares. No entanto, é esta forma ionizada que é responsável pelo efeito anestésico local. Assim, a penetração do anestésico local se faz gradativamente através de sua forma não ionizada e sua ação se dá através de sua forma ionizada.

A absorção a partir de diferentes locais é influenciada pelo fluxo sanguíneo do tecido e passagem para o compartimento circulatório, o que é dependente da solubilidade de cada agente. A absorção ocorre na seguinte ordem de magnitude: intercostal > epidural > plexo > periférica > subcutâneo.

A absorção é particularmente alta quando os agentes são aplicados de forma tópica na mucosa (p. ex., a lidocaína em forma de *spray* na orofaringe). O agente vasoconstritor pode ser empregado para diminuir a absorção.

A distribuição do anestésico local se faz a partir do momento que este ganha inadvertidamente a corrente sanguínea. Os anestésicos locais do tipo éster, como a procaína, são rapidamente biotransformados pelas esterases plasmáticas e hepáticas e praticamente não se acumulam no plasma e nos tecidos. Aqueles de biotransformação mais lenta, como a tetracaína, têm o seu processo de distribuição estudado melhor. Os anestésicos locais são primeiro distribuídos aos órgãos de maior perfusão sanguínea, como o cérebro, o fígado, os rins e os pulmões. A seguir, vão para tecidos com suprimento sanguíneo intermediário, como os músculos e, por fim, para os tecidos de menor perfusão, como, por exemplo, o tecido adiposo. A velocidade com que

desaparecem da circulação varia de um agente para outro, na dependência da sua lipossolubilidade e ligação às proteínas plasmáticas. Em geral, os anestésicos do tipo amida ligam-se à glicoproteína e, em menor extensão, à albumina. A principal via de biotransformação dos anestésicos locais, tanto com ligações amida como éster, é a hidrólise enzimática. Os derivados do ácido 4-aminobenzoico são hidrolisados primeiro no plasma e depois no fígado por meio de pseudocolinesterases inespecíficas. A hidrólise dos anestésicos locais com ligação do tipo amida ocorre muito lentamente. Uma exceção é o cloridrato de prilocaína, cuja metabolização é bastante rápida. A bupivacaína não é hidrolisada pelas esterases plasmáticas, mas é conjugada com ácido glicurônico no fígado. Um processo importante na biotransformação dos anestésicos locais é a dealquilação, que ocorre nos microssomos hepáticos. Os metabólitos ou mesmo o anestésico local na sua forma íntegra são excretados quase totalmente pelos rins.

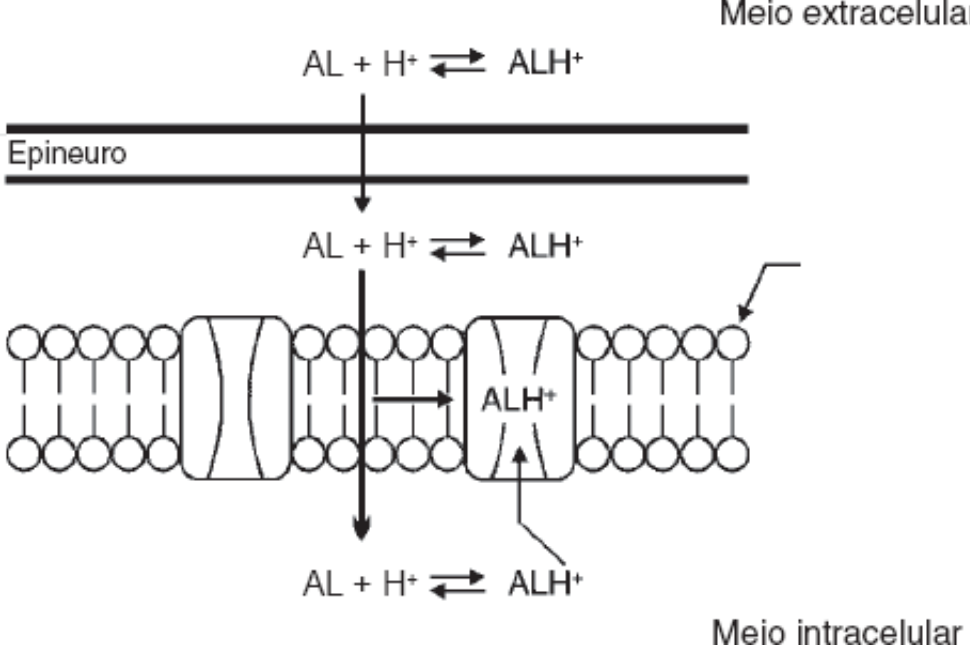
MECANISMO DE AÇÃO

Os anestésicos locais impedem a geração e a condução de impulsos nervosos na membrana nervosa. À medida que o efeito anestésico progride em um nervo, o limiar para a sua excitabilidade elétrica se eleva gradualmente, o potencial de ação declina e a condução do impulso nervoso se torna mais lenta. Portanto, diminui a probabilidade de propagação do potencial de ação e a condução nervosa é reduzida.

O mecanismo de ação dos anestésicos locais envolve interações do mesmo com canais de sódio. Assim, o anestésico local interage com os canais de sódio na parte interna da membrana celular, sob a forma iônica, bloqueando estes canais. É importante lembrar que somente as formas moleculares (não ionizadas) são lipossolúveis e, portanto, o anestésico local tem que penetrar nos tecidos na forma não protonada para depois, dentro da célula, se dissociar e interagir com os canais de sódio (Figura 12.2).

Três sítios distintos têm sido propostos como locais onde os agentes anestésicos possam exercer seu efeito sobre a condutância ao sódio:

- Na superfície da membrana, envolvendo alteração de cargas negativas fixas e o potencial transmembrana, sem alterar o potencial de repouso intracelular
- Na matriz da membrana, envolvendo sua expansão lateral e, deste modo, causando modificações espaciais no canal de sódio
- Em receptores proteicos localizados na face interna da membrana do canal de sódio. Este modelo de receptor adapta-se a todos os tipos de anestésicos locais específicos e prevê diferentes vias de acesso para as formas ionizadas e não ionizadas através de três conformações espaciais diferentes para o canal de sódio: aberta, fechada e inativada. A forma aberta permite a passagem de íons e as formas fechada e inativada não são condutoras. Durante cada potencial de ação, os canais de sódio ciclam de um estado para outro. A afinidade pela configuração fechada é baixa, enquanto a configuração inativada é extremamente favorável à interação. Assim sendo, o anestésico local se liga preferencialmente à forma inativada do canal, não condutora, mantendo-o nesta forma e estabilizando a membrana. Quanto maior o número de canais na forma inativada, maior será a facilidade do bloqueio; da mesma forma, quanto maior a frequência de estímulos de uma fibra, mais canais se abrem, se fecham e se inativam. O bloqueio do canal de sódio é proporcional à frequência dos impulsos despolarizantes, que fazem com que mais canais inativados apareçam. Esse fenômeno é denominado de bloqueio uso ou frequência-dependente.



■ **Figura 12.2** Mecanismo de ação dos anestésicos locais. O anestésico local penetra no nervo sob a forma molecular (AL + H^+), e as formas protonadas (ALH^+) não atravessam as membranas celulares. À medida que vai atravessando os vários compartimentos, antes de chegar na fibra nervosa, vai sofrendo novas dissociações e apenas as formas moleculares atravessam barreiras celulares até alcançar a fibra nervosa. Neste local, o anestésico atravessa a membrana de fosfolipídios e, no meio intracelular, novamente se dissocia e a porção protonada vai interagir com o canal de sódio, do lado interno da membrana.

Acredita-se que a combinação dos AL com o receptor proteico localizado no canal de sódio da membrana nervosa contribua para a duração de seu efeito além de sua ligação a proteínas plasmáticas.

USOS

O principal uso dos anestésicos locais é sem dúvida em procedimentos cirúrgicos. Em algumas situações, este grupo de medicamentos é empregado no alívio das dores intensas, como anticonvulsivante e como antiarrítmico. A atividade anticonvulsivante é comum em todos os anestésicos locais, porém a utilização deles como antiarrítmico é restrita a alguns. Assim, a procainamida, por ser mais estável no organismo, e a lidocaína são indicadas para o tratamento de arritmias ventriculares (ver *Capítulo 25*).

Os anestésicos locais são administrados em regiões próximas do seu local de ação. Assim, a anestesia local pode ser realizada de várias maneiras, conforme a seguir.

Anestesia superficial ou tópica

É o resultado da aplicação do anestésico local sobre a pele ou mucosas para, assim, bloquear as terminações nervosas e provocar a perda da sensibilidade dolorosa. Em geral, são extremamente eficientes quando aplicados em mucosas do olho, nariz e boca. Por outro lado, são pouco eficazes quando utilizados na pele, pois a camada córnea impede sua absorção. Os produtos comerciais podem ser apresentados sob a forma de pomadas ou *spray* e, quando aplicados localmente, produzem *adormecimento* local, útil para o alívio de prurido.

Anestesia por infiltração

É o método mais usual do emprego dos anestésicos locais, que são injetados em pequenas quantidades nos tecidos por via intradérmica, subcutânea ou mais profundamente em áreas musculares. Neste caso, o medicamento se difunde até as terminações nervosas para produzir seu efeito.

Anestesia perineural

É obtida mediante bloqueio da condução do nervo (ou nervos) sensitivo que inerva a região onde será executada a cirurgia. O próprio campo cirúrgico não é tocado, mas é necessário que se leve o anestésico bastante próximo ao nervo a ser bloqueado.

Anestesia espinal

Esta anestesia compreende a injeção do anestésico local em alguma parte do canal espinal, paralisando temporariamente regiões do organismo inervadas por aquela área. Na anestesia subaracnóidea, a solução anestésica é introduzida abaixo da aracnoide, em contato direto com o liquor, e, na anestesia epidural ou peridural, a solução é injetada ao redor da dura-máter.

Anestesia intravenosa

Realizada por meio da injeção do anestésico local pela via intravenosa. Inicialmente a circulação sanguínea deve ser interrompida por um torniquete e, posteriormente, o anestésico local é injetado no vaso que irriga a região onde ocorreu a estase sanguínea, promovendo anestesia regional por embebição. Cuidados devem ser tomados na retirada precoce (menos de 10 a 15 min) ou tardia (mais de 60 min) do torniquete, evitando, respectivamente, intoxicação por anestésico local e necrose tecidual.

Anestesia intra-articular

Utilizada com fins diagnósticos principalmente em equinos.

Métodos alternativos

A anestesia local pode ser conseguida por intermédio de métodos alternativos que não envolvem a administração de medicamentos. Praticaram-se por muito tempo pressão sobre troncos nervosos e pressão sobre vasos sanguíneos para produzir isquemia tecidual, a qual se traduz por uma anestesia local. Em ambos os casos, a anestesia é periférica com relação ao ponto de aplicação da pressão.

Mais recentemente, o frio tem sido um recurso empregado para produzir anestesia regional de um apêndice ou anestesia local de um tecido. Esta crioanestesia é realizada mediante pulverização da pele com líquidos voláteis, como, por exemplo, o cloreto de etila. Uma vez que estas substâncias evaporam muito rapidamente, ocorre grande perda de calor na pele, provocando anestesia. As camadas mais superficiais se congelam e se tornam insensíveis. A duração desta anestesia é apenas o suficiente para realizar pequenas cirurgias.

A acupuntura é uma opção para a anestesia que provoca grande interesse devido a sua eficiência e ausência de riscos. É empregada tradicionalmente na China, sendo atualmente utilizada no Ocidente, nos meios médicos e científicos.

ASSOCIAÇÃO COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Epinefrina

O recurso de associar epinefrina (vasoconstritores) com os anestésicos locais permite menor absorção sistêmica do anestésico, diminuindo assim o risco do seu emprego, uma vez que são absorvidos lentamente, podendo até ser metabolizados neste ínterim. Além disso, a duração do seu efeito será aumentada de modo significativo. As concentrações de epinefrina deverão variar desde 1 parte de epinefrina para 50.000 a 200.000 do anestésico local. A absorção sistêmica dos vasoconstritores pode provocar reações indesejáveis como agitação e taquicardia. Devem ser evitados em extremidades ou circulações terminais. Podem também retardar a cicatrização das feridas, promover edema ou necrose local devido, principalmente, à redução do consumo de oxigênio tecidual, que, associada à vasoconstrição, causa hipoxia e lesão local.

Bicarbonato de sódio

Já em 1892, Bignon, ao alcalinizar a solução contendo cocaína, aumentou sua potência anestésica. As soluções

comerciais contendo anestésicos tipo amida têm pH entre 3,2 e 6,5, mas, como o pKa varia entre 7,5 e 9, menos de 3% do anestésico local está presente como porção não ionizável. Se o pH da solução for elevado, haverá maior quantidade de AL na forma não ionizada e, assim, o início da ação será mais rápido. Entretanto, deve-se ter cuidado em não adicionar bicarbonato demais, pois pode ocorrer precipitação. Clinicamente, a adição de 1 mEq de bicarbonato de sódio para cada 10 mℓ de solução de lidocaína a 1,5% aumenta o pH para 7,15 e produz início rápido e mais rápida difusão do bloqueio sensitivo.

Dióxido de carbono

Os anestésicos locais carbonatados têm vida média muito curta e são extremamente caros. Essas soluções apresentam período de latência mais curto decorrente da rápida difusão pelos tecidos conjuntivos que circundam os nervos. Além disso, diminuem o pH intraneural; tal redução atrai o anestésico, aumentando a concentração intraneural.

Hialuronidase

A hialuronidase hidrolisa o ácido hialurônico, facilitando a difusão dos anestésicos locais. Os proponentes do emprego dessa enzima sugerem que há aumento do sucesso de várias técnicas regionais e prevenção da formação de hematoma caso uma artéria seja puncionada. Entretanto, a adição de hialuronidase pode aumentar a concentração do agente anestésico, provocar reações alérgicas e reduzir o período hábil.

EFEITOS COLATERAIS E/OU TÓXICOS

Caso o AL atinja outras membranas excitáveis em quantidade suficiente, seja por sobredose, absorção exagerada ou injeção intravascular, poderá também exercer uma ação estabilizadora. As principais membranas atingidas são as do sistema nervoso central e as do coração. É importante ressaltar que, quanto maior potência do agente anestésico, maior sua toxicidade, e que o SNC é mais sensível que o sistema cardiovascular. Os sinais e sintomas de intoxicação pelo AL dependem não só da concentração plasmática, mas também da velocidade com que se estabelece essa concentração.

Os efeitos centrais dos anestésicos locais são concentração-dependentes. As concentrações baixas promovem sedação, enquanto as elevadas produzem convulsões. De maneira crescente, os efeitos tóxicos no SNC se manifestam da seguinte forma: dormência, torpor, tremores musculares, perda da consciência, convulsão (grande mal), coma e apneia. A atividade convulsivante dos anestésicos locais resulta do predomínio da depressão de fibras ou centros inibitórios no SNC, desencadeando excessiva atividade excitatória. É importante observar que se trata de um desequilíbrio de forças, e que os circuitos excitatórios também estão inibidos. Dessa forma, ao utilizarmos um depressor, estaremos agravando a depressão do SNC. O mecanismo primário pelo qual os AL produzem convulsões se deve ao bloqueio de receptores $GABA_A$.

O tratamento adequado é devolver a oxigenação e corrigir o desequilíbrio acidobásico, uma vez que, com o predomínio da atividade excitatória, há grande consumo de oxigênio local e consequente acidose. Caso não se consiga ventilar e oxigenar adequadamente, deve-se fazer uso de bloqueadores neuromusculares para facilitar o procedimento. O uso de benzodiazepínicos e barbitúricos deve ser reservado para situações incomuns de convulsões duradouras.

Os efeitos cardiovasculares, em geral, são observados após altas concentrações sistêmicas. O primeiro local de ação é o miocárdio, onde ocorre redução da excitabilidade elétrica, taxa de condução e força contrátil. O mecanismo de cardiotoxicidade dos anestésicos locais baseia-se na cinética de ligação desses agentes com a fibra miocárdica. Da mesma forma que ocorre no nervo, os anestésicos locais ligam-se à fibra miocárdica quando o canal está na forma inativada. No intervalo de repouso diastólico, deve haver tempo suficiente para que o agente se libere do canal da fibra. No caso da bupivacaína, o tempo de ligação é longo; há um padrão de entrada rápida e saída lenta (*fast in – slow out*) e o intervalo diastólico não é suficiente para permitir sua liberação. Assim, a cada ciclo, mais canais vão sendo ocupados até que a depressão do órgão se instale. Em relação à lidocaína, que exibe uma entrada rápida no canal, com saída também rápida (*fast in – fast out*), o intervalo de repouso diastólico é adequado para permitir que os canais sejam liberados.

O fenômeno do bloqueio frequência-dependente é fundamental para explicar a diferença de toxicidade entre a lidocaína e a bupivacaína. Quanto maior a frequência cardíaca, maior a intensidade de bloqueio para a bupivacaína. Ao contrário, com a lidocaína, os efeitos depressores não aparecem enquanto a frequência cardíaca não estiver acima de 150 a 200 bpm. No coração, entretanto, em decorrência da faixa de frequência de estímulos, a bupivacaína é considerada 70 vezes mais cardiotóxica que a lidocaína.

Fatores como taquicardia, acidose e hipoxia, que despolarizam a célula miocárdica, agravam o quadro de intoxicação, pois promovem mais ciclos cardíacos e fornecem mais canais inativados para a impregnação pelo anestésico local. Além disso, a acidose local retém o anestésico dentro da fibra, pois, sendo um medicamento de caráter básico, tende a se acumular em territórios de maior acidez.

O melhor tratamento nesses casos é a prevenção. É importante observar as doses empregadas, a técnica proposta e, na ocorrência das reações tóxicas, detectar e promover suporte ventilatório e circulatório o mais rápido possível.

PRINCIPAIS ANESTÉSICOS LOCAIS USADOS EM MEDICINA VETERINÁRIA

O Quadro 12.3 apresenta os anestésicos locais e respectivas especialidades farmacêuticas mais usadas em Medicina Veterinária.

Cloridrato de procaína

É menos ativo que a cocaína e menos tóxico que a maioria dos outros anestésicos locais. A anestesia é de curta duração (30 a 60 min), podendo ser prolongada quando se associa um vasoconstritor. A procaína não deve ser empregada junto com as sulfonamidas; este anestésico local é hidrolisado até o ácido para-aminobenzoico (PABA), competindo, portanto, com as sulfas, e o resultado será a inibição das ações antimicrobianas das sulfonamidas. Devido a suas ações analgésicas, a procaína também é empregada ilegalmente para melhorar o rendimento de cavalos de corrida; no caso de claudicação, este anestésico local é empregado para sua dissimulação. A dose máxima permitida é de 10 mg/kg (Quadro 12.4).

QUADRO 12.3 Classificação e especialidade farmacêutica dos anestésicos locais.

Anestésico	Especialidade farmacêutica	Tipo
Cloridrato de procaína	Cloridrato de procaína	Éster
Cloridrato de lidocaína	Xylocaína, Xyleste-sin®, Xyloproct®, Novocol®, cloridrato de lidocaína	Amida
Cloridrato de levobupivacaína	Novabupi®	Amida
Cloridrato de tetracaína	Cloridrato de tetracaína	Éster
Cloridrato de bupivacaína	Cloridrato de bupivacaína, marcaína, neocaína	Amida
Cloridrato de prilocaína	Citanest®, citocaína	Amida
Cloridrato de ropivacaína	Naropin®	Amida

Cloridrato de tetracaína

É empregado principalmente na anestesia tópica. Sua potência e toxicidade são 10 vezes maiores do que as da procaína. A dose máxima permitida é de 1 mg/kg. A concentração empregada em anestesia ocular é de 0,5% e, em mucosas, de 1 a 2%.

Cloridrato de lidocaína

Alto poder de penetração com potência e duração de ação moderadas (60 a 120 min). Apresenta-se sob a

forma de gel e colutório (2 a 10%) e em solução (0,5 a 2%). Atravessa a barreira placentária, podendo desencadear problemas cardíacos no feto. A lidocaína tem efeito antiarrítmico (1 a 2 mg/kg, por via intravenosa) e é usada no controle de arritmias ventriculares em cães e gatos. Nos equinos, é indicada no tratamento de íleo pós-operatório. Dentre seus efeitos tóxicos, destacam-se: sonolência, tremores musculares, hipotensão, náuseas e vômitos. Seu período de ação varia entre 60 e 120 min. A dose tóxica de lidocaína no cão varia entre 6 e 10 mg/kg na anestesia infiltrativa, sendo a dose convulsivante de 11 a 20 mg/kg e a letal 16 a 28 mg/kg. O sinal mais comum de intoxicação é convulsão enquanto as bradiarritmias e os distúrbios de condução são mais raros. Já nos equinos, os tremores musculares são os sinais de intoxicação mais frequentes. Na anestesia intravenosa ou de Bier é utilizada na dose de 2,5 a 5 mg/kg (Quadro 12.5).

Cloridrato de prilocaína

A potência e a duração de ação são semelhantes às da lidocaína, com menor toxicidade. Em altas doses, pode induzir a formação de metemoglobina, devido ao seu metabólito o-toluidina. O tratamento deve ser realizado com oxigenoterapia e administração de azul de metileno. A dose máxima de prilocaína permitida é de 9 mg/kg com vasoconstritor e de 6 mg/kg sem vasoconstritor.

Cloridrato de bupivacaína

É anestésico local de ação duradoura (2 a 4 h). É cerca de 4 vezes mais potente que a lidocaína. Pode ser empregado em bloqueios nervosos regionais e na anestesia epidural. Sua dose máxima permitida é de 2 mg/kg, sendo a dose convulsivante em cães ao redor de 4 mg/kg. As concentrações comumente empregadas variam de 0,125 a 0,75%. A injeção acidental, assim como dose elevada, pode resultar em hipotensão arterial e arritmias cardíacas, incluindo taqui- e fibrilação ventricular e bloqueio atrioventricular. O limiar da cardiotoxicidade pode estar reduzido em pacientes que estão sendo tratados com betabloqueadores e digitálicos. É indicado nas infiltrações, bloqueio de nervos periféricos e anestesia espinal.

Cloridrato de levobupivacaína

É o enantiômero levogiro (l ou –) da bupivacaína racêmica, sendo ambas, levobupivacaína e bupivacaína, clinicamente similares. Estudos experimentais demonstraram que tanto o bloqueio motor quanto o sensitivo são também semelhantes. Uma vantagem da levobupivacaína é o menor tempo de instalação de sua ação em relação à bupivacaína racêmica, sendo este fato importante na prática clínica. A levobupivacaína apresenta menor toxicidade tanto no sistema cardiovascular quanto no SNC. Entretanto, a dose recomendada continua sendo 2 mg/kg e é contraindicada para a anestesia intravenosa.

Cloridrato de ropivacaína

É o primeiro anestésico local utilizado exclusivamente na forma levogira. Possui grupamento amino-amida, estruturalmente bastante similar à bupivacaína, e promove ação de longa duração. Tem propriedades vasoconstritoras intermediárias, não necessitando da adição de epinefrina. Do ponto de vista farmacocinético, após infusão intravenosa, a ropivacaína apresenta meia-vida de eliminação mais curta que a bupivacaína ($T_{½}$bro = 26 min, $T_{½}$bbu = 39 min). É menos cardiotóxica que a bupivacaína e, em doses equipotentes, a ropivacaína produz menor grau de bloqueio motor e maior propensão para bloquear as fibras Aδ e C, propriedades vantajosas para anestesia epidural. Sumarizando, a ropivacaína promove bloqueio sensitivo semelhante ao da bupivacaína, mas o bloqueio motor demora mais para se instalar, sendo menos pronunciado e de menor duração.

Mistura enantiomérica da bupivacaína (S75/R25)

A mistura com excesso enantiomérico de 50% tem tido ampla utilização em nosso meio, sendo-lhe reputada, inclusive, menor toxicidade. A menor toxicidade cardíaca do isômero S(–) seria devida à sua menor afinidade pelos canais de sódio das células cardíacas, inferior àquela do isômero R(+) que foi demonstrada em cobaias. Tais dados, no entanto, devem ser analisados com alguma reserva antes de serem extrapolados para outras espécies animais.

QUADRO 12.4 Uso de procaína.

Anestesia local	Uso	Espécie	Procaína
Anestesia infiltrativa	Caudectomia, descorna, ruminotomia, cesarianas	Canina, caprina e bovina e ruminantes bovinos	1 a 2%
Anestesia epidural	Cirurgias obstétricas e perineais	Grandes animais	5 a 10 mℓ de solução a 4%
Anestesia perineural	Bloqueia nervos digitais; enucleação	Equina, bovina	2 a 5 mℓ de solução a 4%

QUADRO 12.5 Uso de lidocaína.

Anestesia local	Espécie	Lidocaína
Tópica (5%)	Felinos e equinos	Para intubação orotraqueal – *spray* (10%), gel ou solução (1 a 2%)
Infiltração	Pequenos e grandes animais	0,5 a 2%
Perineural	Pequenos e grandes animais	1 a 2%
Anestesia epidural	Pequenos e grandes animais	1 a 2%
Intra-articular	Principalmente equinos	1 a 2%

BIBLIOGRAFIA

Arthur, G.R.; Feldman, H.S.; Covino, B.G. Comparative pharmaco-kinectics of bupivacaine and ropivacaine, a new amide local anesthetic. *Anesthesia and Analgesia*, v. 67, pp. 1053-58, 1988.

Butterworth, J.F.; Strichartz, G.R. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology*, v. 72, pp. 722-734, 1990.

Carneiro, A.F.; Carvalho, J.C.A. Anestésicos locais. In: Manica, J. *Anestesiologia. princípios e técnicas*. 3 ed. Porto Alegre, ArtMed, 2004. pp. 661-671.

Carpenter, R.L.; Mackey, D.C. Anestésicos locais. In: Barash, P.G.; Cullen, B.F.; Stoelting, R.K. Tratado de anestesiologia clínica. São Paulo, Manole, 1993. pp. 447-85.

Carvalho, J.C.A.C. Farmacologia dos anestésicos locais. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 44, pp. 75-82, 1994.

Catterall, W.A.; Mackie, K. Local anesthetics. In: Hardman, J.G.; Limbird, L.E. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10 ed. New York, McGraw-Hill, 2001. pp. 367-384.

Covino, B.G.; Vassalo, H.G. *Local anesthetics, mechanism of action and clinical use*. New York, Grune & Straton, 1976. 173 p.

Finucane, B.T. Ropivacaine- a worthly replacement for bupivacaine? *Canadian Journal of Anaesthesia*, v. 37, n. 7, pp. 722-5, 1990.

Lunney, J.; Ettinger, S. J. Cardiac arrhythmias. In: Ettinger, S. J.; Feldman, E. C. Textbook of veterinary internal medicine. Philadelphia, W. B. Saunders, 1995. pp 959-995.

Massone, F. Anestesia local. In: *Anestesiologia veterinária*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1994. pp. 34-49.

Mazoit, J.X.; Dubousset, A.M. Farmacologia e farmacocinética. In: Saint-Maurice, C.; Steinberg, O.S. *Anestesia regional em crianças*. São Paulo, Manole, 1992. pp. 39-59.

Meyer, G. A.; Lin, H. C.,; Hanson, R. R.; Hayes, T. L. Effects of intravenous lidocaine superdosagem on cardiac electrical activity and blood pressure in the horse. *Equine Veterinary Journal*, v. 33, pp. 434-437, 2001.

Muir, W.W.; Hubbell, J.A.E. *Handbook of veterinary anesthesia*. St. Louis, The C.V. Mosby Company, 1989. 340 p.

Pereira, R.I.C. Anestésicos locais. In: Yamashita, A.M.; Takaoka, F.; Auler, J.O.C.; Iwata, N.M. *Anestesiologia SAESP*. 5 ed. São Paulo, Atheneu, 2001. pp. 579-595.

Skarda, R. T. Local and regional anesthetic and analgesic techniques: dogs. In: Thurmon, J. C.; Tranquilli, W. J.; Benson, G. J. *Veterinary anesthesia*. 3 ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998. pp 426-447.

Stoelting, R.K.; Miller, R.D. Local Anesthetics. In: *Basics of anesthesia*. 4 ed. Philadelphia, Livingstone, 2000. pp. 80-88.

Sugimoto, M.; Ichiro, U.; Fukami, S.; Takenosita, N.; Mashimo, T.; Yoshihya, I. The a and g subunit-dependent effects of local anesthetics on recombinant GABA receptors. *European Journal of Pharmacology*, v. 401, pp. 329-337, 2000.

Vale, N.B. & Leite, J.R. Influência de fármacos adjuvantes da anestesia locorregional na mortalidade pósictal pela lidocaína, bupivacaína e pentilenotetrazol. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 36, pp. 11-20, 1986.

Vale, N.B. & Leite, J.R. Mudanças na suscetibilidade à convulsão induzida por anestésicos locais na gravidez e lactação. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 37, pp. 371-379, 1987.

Valenzuela, C.; Snyders, D.J.; Bennett, P.B. et al. Stereoselectivite block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. *Circulation*, v. 92, pp. 3014-3024, 1992.

13

Anticonvulsivantes

João Pedro de Andrade Neto

INTRODUÇÃO

Os anticonvulsivantes são medicamentos utilizados em pacientes que apresentam convulsões ou alterações cerebrais, como agressividade, síndrome cerebral etc. São utilizados como medicamento único em cães que apresentam epilepsia idiopática ou em associação a outros medicamentos quando a origem das convulsões se deve a uma alteração metabólica ou orgânica em progressão.

Os anticonvulsivantes agem evitando os diferentes mecanismos que dão início às crises convulsivas: (1) alteração da função da membrana neuronal, que pode conduzir a uma despolarização excessiva; (2) diminuição de neurotransmissores inibitórios, tais como o ácido gama-aminobutírico (GABA), o neurotransmissor inibitório mais amplamente distribuído no sistema nervoso central; (3) aumento dos neurotransmissores excitatórios, como o glutamato; (4) alteração da concentração extracelular de potássio e cálcio. Vários novos medicamentos têm sido utilizados visando ao controle das crises convulsivas, com pouco ou nenhum efeito colateral. Em Medicina Veterinária são utilizados os medicamentos que são lançados no mercado para uso em Medicina Humana, e tentativas terapêuticas são feitas em cães e gatos a fim de se descobrirem a farmacocinética e os efeitos colaterais nestas espécies.

CONVULSÃO E EPILEPSIA

Convulsão é uma alteração comportamental transitória causada por disparos rítmicos, sincronizados e desordenados de populações de neurônios cerebrais. Enquanto a convulsão é definida como um sintoma apresentado pelos animais ou seres humanos, a epilepsia indica recorrência dessas crises. Antigamente definia-se epilepsia como a recorrência de crises sem um processo ativo no cérebro; atualmente a definição segue a mesma preconizada para seres humanos. Assim, quando o paciente apresentar recorrência das crises devido a uma lesão anatômica no cérebro, como, por exemplo, um tumor cerebral, denomina-se **epilepsia sintomática**. Se as crises forem causadas por uma alteração estrutural, mas sem confirmação do diagnóstico, então denomina-se de **epilepsia criptogênica**. Por último, denomina-se **epilepsia idiopática**, quando não se encontra a causa para tais crises convulsivas.

CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES CONVULSIVAS

Foram feitas várias tentativas para se classificarem as crises convulsivas em cães, visando auxiliar os clínicos quanto às prováveis causas, localizações e à escolha adequada da medicação a ser usada. Uma classificação utilizada é aquela descrita por Chrisman em 1991. Esse autor classifica as convulsões em: convulsões generalizadas brandas ou graves, convulsões parciais, subdivididas de acordo com a sua localização; e convulsão focal com generalização secundária.

Convulsões generalizadas brandas

Caracterizam-se por alterações motoras em todos os membros, além da musculatura do pescoço e da cabeça, sem a perda de consciência dos pacientes. Estes podem apresentar uma aura ou uma percepção de que a crise está vindo, procurando locais para se abrigar ou procurando o proprietário para confortá-los. Logo em seguida a esta alteração comportamental começam, espontaneamente, contrações clônicas incontroláveis nos membros, pescoço e cabeça; o animal em geral mantém-se em decúbito lateral, ansioso e confuso, mas não inconsciente, e com frequência tenta rastejar até o proprietário. Podem ocorrer neste período sialorreia moderada a excessiva e, algumas vezes, vômitos. Proprietários relatam que a duração destas crises varia de 1 a 10 min, mas pode chegar a 1 hora, reduzindo-se quando os cães são confortados pelos proprietários. O período pós-ictal caracteriza-se por exaustão e vômitos, se estes não ocorreram no período ictal.

Essas crises generalizadas brandas estão frequentemente associadas a epilepsia idiopática em Poodles, mas também a distúrbios metabólicos e tóxicos.

Convulsões generalizadas graves

Também denominadas crises tônico-clônicas ou “grande mal”; de modo diferente das generalizadas brandas, caracterizam-se pela perda de consciência. Os animais apresentam sialorreia abundante e contrações mandibulares seguidas de contrações tônico-clônicas das musculaturas dos membros, pescoço e face; alguns vocalizam, devido à passagem de ar pela laringe contraída; os olhos em geral mantêm-se abertos com dilatação pupilar bilateralmente. Ocorre também micção ou defecação espontânea pelo relaxamento dos esfíncteres. Durante o período das fases tônico-clônicas os animais não conseguem respirar e tornam-se cianóticos; as vias respiratórias dos cães e gatos raramente se tornam obstruídas pela língua, portanto, devem-se alertar os proprietários quanto aos riscos de acidentes por mordedura ou obstrução das vias respiratórias superiores quando da tentativa de exteriorizar a língua.

A duração da fase ictal é de aproximadamente 30 a 90 s. O período pós-ictal, que varia de alguns minutos até 1 hora, é representado pela exaustão do animal com sonolência acentuada ou hiperatividade, andar compulsivo, amaurose devido à dilatação pupilar e desorientação; alguns apresentam-se famintos ou sedentos. As convulsões generalizadas graves estão associadas a distúrbios metabólicos, tóxicos ou a epilepsia idiopática ou verdadeira na maioria das raças de cães e gatos, estando as de longa duração ligadas a distúrbios metabólicos ou tóxicos.

Convulsões parciais

Também chamadas de focais, decorrem de uma descarga focal e envolvem apenas uma região do cérebro. Caracterizam-se pela presença paroxística de espículas ou complexos ponta-onda lentos nas regiões próximas ao foco e com sintomatologia clínica, na dependência da área envolvida. Estas crises parciais estão comumente associadas a uma lesão focal no cérebro causada por uma infecção, a lesão metabólica ou traumática ou, ainda, a neoplasia.

As convulsões parciais podem ser subdivididas em:

- **Convulsão parcial do lobo frontal ou focal motora**: o animal apresenta contrações em musculatura do lado oposto do lobo frontal afetado; a cabeça pode desviar-se para o local da descarga
- **Convulsão parcial do lobo temporal ou psicomotora**: período comportamental anormal com desorientação e confusão mental ou corrida com agressividade, estando associada a descargas neuronais no lobo temporal ou sistema límbico
- **Convulsão psíquica ou de lobo temporal ou occipital**: alterações comportamentais que surgem como alucinações (p. ex., “caçar moscas”); têm sido observadas em Schnauzer e Cavalier King Charles Spaniels
- **Convulsão do lobo parietal ou automutilação**: os pacientes apresentam esporadicamente automutilação de alguma região do corpo ou mesmo a cauda; alguns animais apresentam eletroencefalograma anormal e podem responder à terapia anticonvulsivante. O foco provável está em região sensorial ou somestésica do lobo parietal

- **Convulsão do sistema límbico ou hipotalâmica**: poucos casos de vômitos e diarreia crônica têm sido constatados por descargas no sistema límbico, incluindo o hipotálamo, apresentando espículas nos traçados eletroencefalográficos e melhora após o uso de anticonvulsivantes.

Convulsões focais com generalização secundária

Pacientes com crises focais ou parciais podem apresentar generalização da descarga neuronal a partir do foco para outras regiões do cérebro, resultando em crise generalizada grave; a fase focal pode ser tão rápida que os proprietários relatam ao médico-veterinário apenas a generalização. Este tipo de convulsão pode ser diagnosticado por meio de uma anamnese acurada, pela presença de espículas ou pontasondas nos traçados eletroencefalográficos ou alteração neurológica no exame físico do animal, compatível com uma lesão orgânica em um dos hemisférios cerebrais. Se a causa da convulsão for uma afecção ativa e presente, como encefalite, intoxicação, deficiência nutricional, distúrbios metabólicos ou neoplasias, o animal pode não se recuperar completamente.

Quando o foco estiver em região motora, o animal pode apresentar desvio lateral da cabeça e alteração motora contralateral ao local do foco, que em geral é relatada pelo proprietário. Se a crise se iniciar em uma área não motora, a convulsão focal pode ser ignorada pelos proprietários. Alguns pacientes demonstram alterações focais após a generalização, como andar compulsivo e em círculos do mesmo lado da lesão.

Outras crises

Existem outros tipos de crises convulsivas que não foram ainda perfeitamente caracterizadas. São elas:

- **Ausências**: são muito comuns em seres humanos, caracterizadas por perda transitória e rápida de consciência, associadas ou não a sinais vegetativos e/ou motores e com um padrão eletroencefalográfico típico. Tais crises têm sido descritas em animais, embora não confirmadas. Em Medicina Veterinária elas podem ser confundidas com síncopes ou convulsões focais motoras
- **Convulsões mioclônicas**: caracterizam-se por contrações breves e repentinas de um ou mais músculos. Podem aparecer isoladamente ou desenvolver crises tônico-clônicas. Este tipo de crise tem sido descrito em cães idosos que desenvolvem doença de Lafora (epilepsia mioclônica), uma doença de armazenamento. Dorothea Schwartz-Porsche (1994) observou esta crise apenas em Basset Hounds
- **Convulsões clônicas**; caracterizam-se por contrações musculares clônicas. Assemelham-se às convulsões do tipo “grande mal”, sem a fase tônica. São encontradas raramente em cães e ocorrem com frequência em gatos. Sem o uso do eletroencefalograma, torna-se difícil distingui-las das convulsões focais complexas ou psicomotoras
- **Convulsões tônicas**: ocorrem principalmente em cães, com ou sem perda de consciência. O tônus muscular está aumentado em todos os músculos esqueléticos. São encontradas primariamente em Poodle, Dachshund e Terrier.

QUANDO UTILIZAR A TERAPIA ANTICONVULSIVANTE

A terapia anticonvulsivante é indicada quando o padrão das crises convulsivas ou a sua frequência estiverem interferindo na vida do animal. Crises generalizadas brandas ou focais esporádicas ou mesmo crises generalizadas graves, não ultrapassando algumas por ano, não necessitam de controle medicamentoso. Por outro lado, quando tais crises se tornarem frequentes ou os proprietários forem afetados emocionalmente por elas, dá-se início à terapia.

Os proprietários devem ser informados sobre a necessidade de manter o tratamento ininterruptamente, a posologia recomendada e a variação individual quanto aos medicamentos e suas dosagens entre os diferentes pacientes. Portanto, uma vez iniciada a terapia, não se deve interrompê-la. É importante também manter os proprietários informados que, neste período de adaptação, os pacientes poderão apresentar novas crises convulsivas, até o ajuste adequado da dose do medicamento.

Recomenda-se que os proprietários anotem em um calendário as frequências das crises, o número de

convulsões por período e a duração das mesmas, auxiliando assim o profissional a avaliar o sucesso ou não da terapia utilizada. Como a maioria das crises convulsivas é controlada e não curada, o sucesso desta terapia anticonvulsivante depende primariamente da compreensão e cooperação dos proprietários.

Atualmente, escolhe-se um ou no máximo dois medicamentos para o controle das crises, uma vez que a associação de vários agentes pode dificultar a identificação do medicamento que está prejudicando o paciente ou qual deles deve ter sua dose ajustada.

O tratamento das convulsões depende da sua etiologia. Os anticonvulsivantes são indicados em pacientes que apresentam epilepsia idiopática ou adquirida, mas não com doenças em evolução. Pacientes que apresentam convulsões por lesão estrutural requerem terapia adicional dependendo da causa (p. ex., neoplasia, encefalite), enquanto os animais que apresentam convulsões de origem extracraniana têm o seu uso contraindicado, uma vez que a causa das crises deve ser avaliada e eliminada (hipoglicemia, encefalopatia hepática ou renal).

Geralmente, inicia-se o tratamento com fenobarbital, por ser o medicamento que apresenta melhor nível sérico em pouco tempo, com controle das crises, e poucos efeitos colaterais quando usado por período longo. Cerca de 60 a 80% dos animais apresentam sucesso no controle das convulsões empregando-se o fenobarbital como medicamento único. Se as crises persistirem ou os pacientes apresentarem efeitos colaterais, devem-se ajustar as doses ou fazer a determinação sérica desse medicamento.

Quando há persistência da sintomatologia, substitui-se a medicação ou associa-se outro anticonvulsivante, além de se verificar, por meio de exames físicos ou complementares, se o paciente apresenta uma afecção orgânica progressiva, como, por exemplo, uma neoplasia cerebral. Se houver controle parcial do quadro convulsivo com crises brandas em intervalos longos pode-se associar a flunarizina ao barbitúrico; se as crises persistirem com uma intensidade maior pode-se utilizar o brometo de potássio. Cães resistentes a esses medicamentos poderão receber medicamentos mais novos disponíveis no mercado, como a gabapentina ou o topiramato. Recentemente, Podell *et al*. (2016), em um consenso realizado por ocasião do congresso do American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) realizado em 2015 sobre manejo de convulsões em cães, preconizaram como medicamentos antiepilépticos iniciais eficazes o fenobarbital ou a imepitoína, seguidos do brometo de potássio e, posteriormente, a zonisamida e o levetiracetam, os quais podem ser menos eficazes. A primidona não é recomendada, pois pode ser ineficaz e/ou perigosa para os pacientes.

Se as crises convulsivas estiverem controladas, monitoram-se a função hepática e a medula óssea destes pacientes (os barbitúricos a cada 6 ou 9 meses, enquanto os demais devem ser monitorados a cada 1 ou 3 meses). Uma vez controladas por mais de 6 meses, pode-se retirar, de forma gradativa, o medicamento utilizado e só retornar à dose inicial se houver recidiva das crises.

ANTICONVULSIVANTES USADOS EM MEDICINA VETERINÁRIA

A seguir são apresentados os anticonvulsivantes empregados em Medicina Veterinária para o controle das convulsões.

Fenobarbital

O fenobarbital limita a disseminação da atividade da crise e também eleva o limiar para a mesma, primariamente por meio do aumento da concentração de GABA (ver *Capítulo 11*)**.**

Por via oral, o fenobarbital é absorvido completamente, porém de maneira lenta. A concentração máxima no plasma ocorre várias horas após uma única dose. Cerca de 40 a 60% ligam-se às proteínas plasmáticas, e o medicamento se liga em proporção semelhante aos tecidos, incluindo o cérebro. O pKa do fenobarbital é de 7,3 e até 25% da dose sofrem eliminação renal pH-dependente, em forma inalterada, sendo o restante inativado pelas enzimas hepáticas microssômicas. O principal metabólito, o derivado para-hidroxifenílico, é inativado e excretado parcialmente na urina como glicuronídio conjugado. Outro metabólito do fenobarbital é o derivado N-glicosídio. Os níveis plasmáticos se estabilizam entre 7 e 10 dias e a meia-vida está em tomo de 47 a 74 h no cão; é um potente indutor enzimático, aumentando sua própria eliminação, que pode variar entre 30 e 102 h nesta espécie.

Indicação. Convulsões generalizadas e focais, e/ou quando o custo da terapia é o fator a ser considerado, pois é um medicamento de baixo custo.

Dose. A dose recomendada para cães é de 2 a 6 mg/kg a cada 12 h, ao passo que para gatos é de 1 a 5 mg/kg a cada 12 h. O fenobarbital aplicado por via intravenosa pode demorar de 20 a 30 min até que se consiga o efeito anticonvulsivo. Para obter concentrações terapêuticas (20 μg/mℓ) imediatas, pode-se administrar na dose de 12 mg/kg. Se associado ao diazepam por via intravenosa, deve-se administrar o fenobarbital por via intramuscular, o que evita a depressão respiratória e cardiovascular. Os níveis séricos efetivos como medicamento isolado variam de 15 a 40 μg/mℓ.

Efeitos colaterais. Os principais efeitos colaterais produzidos pelo fenobarbital são sedação, hiperatividade paradoxal, poliúria, polidipsia e polifagia; raramente ocorre anemia. Alteração hepática, particularmente se as concentrações plasmáticas estiverem próximas do nível terapêutico máximo, pode ser uma sequela potencialmente letal do tratamento a longo prazo. O aumento das transaminases séricas e da fosfatase alcalina, por si só, não indica dano hepático ou alteração da função hepática, mas pode refletir simplesmente a indução enzimática ocasionada pelo fenobarbital. As provas de função hepática são mais adequadas para refletir o efeito clínico do dano hepático causado pelos agentes anticonvulsivantes. A hepatotoxicidade melhora com a retirada ou a diminuição do medicamento antes da produção de lesões irreversíveis (p. ex., fibrose).

Primidona

O mecanismo de ação da primidona é similar ao do fenobarbital, uma vez que, após sua biotransformação, o metabólito mais potente é o próprio fenobarbital.

A primidona é rápida e quase completamente absorvida após a administração oral. A concentração máxima ocorre geralmente 3 h após a ingestão. A meia-vida plasmática varia, em média, de 5 a 15 h.

Este medicamento sofre biotransformação no fígado, formando dois metabólitos ativos: fenobarbital e feniletilmalonamida (FEMA). Aproximadamente 40% do medicamento são excretados sem alterações, enquanto o restante se transforma em FEMA não conjugada e, em menor proporção, fenobarbital e seus metabólitos.

Indicação. Convulsões generalizadas e focais. Atualmente, evita-se o uso desse medicamento, uma vez que não tem nenhuma vantagem quando comparado ao uso do fenobarbital e também pelo alto risco de os pacientes apresentarem efeitos colaterais, principalmente hepatotoxicidade.

Dose. Em cães, a dose recomendada é de 35 a 70 mg/kg/dia, divididos em 2 vezes. Não se recomenda a primidona para utilização em gatos, por ser muito tóxica nesta espécie. Uma vez que 85% de primidona são biotransformados em fenobarbital, monitora-se este metabólito.

Efeitos colaterais. Frequentemente maiores do que aqueles com o fenobarbital: sedação, hiperatividade paradoxal, polidipsia, poliúria e polifagia. A atividade enzimática hepática está mais aumentada com a primidona do que com o fenobarbital, estando a primidona associada a uma frequência alta de hepatotoxicidade.

Fenitoína

A fenitoína, antigamente denominada difenil-hidantoína, tem efeito estabilizador em membranas excitáveis de várias células, incluindo neurônios e células musculares cardíacas. Pode diminuir o influxo de sódio durante o repouso, bem como o influxo de sódio que ocorre durante o potencial de ação ou de polarização por substâncias químicas. Reduz o potencial pós-tetânico e limita o espraiamento da atividade das convulsões, e se a convulsão ocorrer, não será grave.

Após ingestão oral, a fenitoína é absorvida lentamente, distribuindo-se por todos os tecidos. Aproximadamente 90% da substância ligam-se às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. A ligação fracionada dos tecidos, incluindo o cérebro, é quase a mesma do plasma. Menos de 5% do medicamento são eliminados pelos rins sem alteração e o restante é biotransformado, principalmente pelo sistema reticuloendoplasmático do fígado, cujo principal metabólito, o para-hidroxifenílico, é inativo. A meia-vida deste medicamento é de 4 h no cão e de 24 a 108 h no gato.

Indicação. Convulsões generalizadas e focais; raramente utilizada em cães e não recomendada em gatos. Cães que apresentam efeitos colaterais causados pelos outros medicamentos ou refratários aos mesmos ou,

ainda, cães de trabalho ou utilizados em espetáculos, nos quais a sedação pode ser um efeito colateral indesejado. Não se recomenda a utilização da fenitoína pela via parenteral em cães, como utilizada em seres humanos.

Dose. Para cães, recomendam-se 20 a 35 mg/kg a cada 6 ou 8 h; o nível sérico efetivo é de 10 a 20 µg/mℓ. Este medicamento não é recomendado para gatos, mas, se utilizado, devem-se monitorar as concentrações plasmáticas, evitando intoxicação medicamentosa.

Efeitos colaterais. A administração da fenitoína pode causar hepatopatia; raramente verificam-se anemia e hiperplasia gengival. Este medicamento esporadicamente apresenta sedação como efeito colateral.

Benzodiazepínicos

Dentre as várias substâncias deste grupo, as mais utilizadas em animais são o diazepam, o clonazepam e o clorazepato dipotássico. Os demais benzodiazepínicos praticamente não são utilizados e, quando substituem o diazepam, apresentam praticamente os mesmos efeitos.

Os benzodiazepínicos aumentam a inibição sináptica mediada pelo GABA. O receptor para benzodiazepínico é uma parte integrante do receptor $GABA_A$ (maiores detalhes sobre as ações dos benzodiazepínicos são descritos no *Capítulo 14*).

Diazepam

Características. Absorvido por via oral, é rapidamente biotransformado pelo fígado em vários metabólitos predominantemente ativos; o principal metabólito do diazepam, o N-desmetildiazepam, é um pouco menos ativo que o medicamento original e pode funcionar como agonista parcial. Tanto o diazepam quanto o N-desmetildiazepam são lentamente hidroxilados em outros metabólitos ativos como o oxazepam. A meia-vida plasmática do diazepam é de 1 a 2 dias, enquanto a do N-desmetildiazepam é de cerca de 60 h. Menos de 1% do medicamento é eliminado pelos rins de forma inalterada.

Após administração por via intravenosa, o diazepam penetra rapidamente no sistema nervoso central (SNC), sendo, por isso, o anticonvulsivante de eleição em caso de emergência.

Indicação: *Status epilepticus,* convulsões generalizadas e focais, convulsões mioclônicas e crises de ausência.

Não se utiliza o diazepam como anticonvulsivante único em cães, pois desenvolve tolerância em 1 a 2 semanas. Em gatos mantém a sua eficácia, sendo o segundo medicamento de eleição, depois do fenobarbital. Na espécie humana usa-se, em crianças, a administração retal com soluções injetáveis para o controle emergencial das crises; esta opção é também razoável para o uso em cães, assim como a via nasal.

Dose. A dose recomendada para cães de pequeno porte é de 0,5 a 1,0 mg e de 10 a 50 mg para cães de grande porte; para gatos, a dose utilizada é de 1 a 2 mg cada 8 h. Quando se utiliza a via intravenosa, a dose recomendada é de 0,5 a 1,0 mg/kg para cães e gatos.

Efeitos colaterais. Sedação e polifagia. Em gatos, a administração oral pode levar à necrose hepática fulminante aguda.

Clonazepam

É biotransformado principalmente pela redução do grupamento nitro e produz derivados 7-amino inativos. A meia-vida plasmática é de 1 dia. Também é recomendado para uso no *status epilepticus,* convulsões generalizadas e focais, crises de ausência ou convulsões mioclônicas; desenvolve tolerância em cães e pode piorar as convulsões generalizadas tônicas. Este medicamento é mais efetivo quando utilizado em combinação com o fenobarbital. Até o momento, não se têm relatos de sua utilização em gatos.

A dose recomendada é de 1,5 mg/kg, dividida em 3 doses, e, quando associado ao fenobarbital, recomenda-se 0,06 a 0,2 mg/kg, dividido em 3 a 4 doses. No *status epilepticus* utiliza-se por via intravenosa, na dose de 0,05 a 0,2 mg/kg. Os níveis séricos efetivos estão entre 0,02 e 0,08 µg/mℓ. O efeito colateral é a sedação.

Clorazepato

Após a absorção é descarboxilado rapidamente no estômago e transformado em N-desmetildiazepam, que é absorvido no intestino delgado. O clorazepato dipotássico é indicado para uso em pacientes com convulsões refratárias a outros medicamentos. A tolerância aos efeitos anticonvulsivos do clorazepato não parece desenvolver-se tão rapidamente como com os outros benzodiazepínicos. Por outro lado, a meia-vida deste medicamento é tão curta que precisa ser administrado várias vezes ao dia para se ter o efeito desejado. Alguns autores recomendam a administração a cada 3 h, e observou-se que há desenvolvimento de dependência física tão grande que, quando retirado abruptamente, os cães podem apresentar convulsões levando até à morte. Quando utilizado em associação com o fenobarbital, torna-se mais efetivo. Forrester *et al.* (1993) recomendam 2 mg/kg 2 vezes/dia em cães, mantendo a mesma concentração terapêutica considerada ótima em seres humanos.

A dose recomendada é de 2 a 6 mg/kg/dia, divididos em 2 a 3 doses; quando utilizado com o fenobarbital deve-se aumentar a dosagem. Também não existem relatos até o momento sobre a utilização em gatos. O principal efeito colateral produzido pelo clorazepato é a sedação; alguns pacientes apresentam ataxia e sedação transitória. A hepatotoxicidade também é um efeito colateral em potencial.

Carbamazepina

A carbamazepina e a fenitoína têm ação semelhante nos canais de sódio; ambas parecem produzir uma inibição diferencial de descargas de alta frequência no foco epiléptico e em suas adjacências, com pouco efeito na função neuronal normal. Uma outra ação provável está relacionada com descarga dos neurônios noradrenérgicos do *locus coeruleus,* contribuindo assim para a ação anticonvulsivante deste medicamento.

A carbamazepina é absorvida lenta e irregularmente após administração oral; as concentrações plasmáticas máximas ocorrem geralmente 4 a 8 h após a ingestão oral, mas podem ocorrer até 24 h depois, especialmente após a administração de grandes doses. O medicamento se distribui rapidamente para todos os tecidos, com aproximadamente 75% ligando-se às proteínas plasmáticas, e a concentração no liquor parece ser semelhante à concentração livre no plasma. A carbamezepina é biotransformada no fígado, cujo principal metabólito, 10,11-epóxido, é tão ativo quanto o medicamento original. Tanto a carbamazepina quanto este metabólito são biotransformados no fígado e eliminados através dos rins. A meia-vida plasmática varia de 10 a 20 h, quando utilizada como medicamento único; quando associada à fenitoína ou ao fenobarbital, a meia-vida é reduzida para 9 a 10 h.

Indicação. Convulsões generalizadas e focais.

Dose. Em cães, recomendam-se 4 a 10 mg/kg/dia, divididos em 2 a 3 vezes, podendo ser associada ao fenobarbital. Em gatos a carbamazepina foi utilizada na dose de 25 mg,2 vezes/dia, para o controle de comportamento agressivo.

Efeitos colaterais. A administração de carbamazepina pode produzir sedação, nistagmo, vômitos e hepatopatia.

Ácido valproico

A hipótese atual para o mecanismo de ação do valproato baseia-se nas interações possíveis com os canais de sódio voltagem-dependentes e em possível acúmulo de GABA (*in vitro,* observou-se que o valproato pode estimular a atividade da glutamato-descarboxilase, e inibir a GABA-transaminase, enzimas responsáveis, respectivamente, pela síntese e degradação do GABA).

Características. O ácido valproico é rápida e totalmente absorvido após administração oral. A concentração plasmática máxima surge em 1 a 4 h, mas pode ocorrer após várias horas se o medicamento for administrado em preparações para absorção entérica ou com as refeições. Aproximadamente 90% se ligam às proteínas plasmáticas. A maior parte do medicamento é biotransformada pelo fígado e excretada na urina; apresenta um metabólito potencialmente ativo que é o ácido 2-propil-2-pentenoico. A meia-vida do ácido valproico é de aproximadamente 15 h, mas pode ser menor quando em associação com outros agentes anticonvulsivantes.

Indicação. Convulsões generalizadas e focais; crise de ausência. Não se recomenda para gatos.

Dose. 15 a 200 mg/kg (divididos em 3 ou 4 doses). Pode ser associado ao fenobarbital.

Efeitos colaterais. Sedação e hepatopatia.

Brometo de potássio

O brometo de potássio era utilizado em seres humanos desde o século 19, sendo abandonado por ter vários efeitos colaterais nesta espécie. Em Medicina Veterinária, foi introduzido para uso em cães, sem os efeitos colaterais encontrados no homem. Mostrou-se um produto eficaz, diminuindo a frequência das crises convulsivas até o seu controle total.

O mecanismo de ação do brometo de potássio não está perfeitamente elucidado; sugere-se que esta substância agiria mimetizando a ação dos cloretos nos neurônios, alterando a excitabilidade celular e promovendo hiperpolarização dos neurônios.

Este medicamento não promove a indução enzimática e nem interage com nenhum outro medicamento. A meia-vida é de aproximadamente 16,5 dias e sua eliminação é de 25 dias, e ocorre quase que exclusivamente através dos rins. Em virtude da meia-vida longa deste medicamento, pode-se utilizá-lo 1 vez/dia; alguns autores recomendam fracionar a dose em duas a cinco tomadas diárias, em razão do sabor amargo e da hipertonicidade deste medicamento, evitando distúrbios gastrintestinais. A administração é feita na concentração de 220 mg por cada mℓ de água. Devido ao fato de o brometo competir com os cloretos no nível dos túbulos renais, dietas ricas em cloretos promovem a não reabsorção do brometo, diminuindo com isso a sua concentração plasmática, o que exige um reajuste na dose.

Indicação. Tem sido utilizado com sucesso em cães que apresentam convulsões generalizadas refratárias a outros medicamentos ou que desenvolveram hepatopatia pelo uso dos mesmos. Alguns autores recomendam como medicamento inicial em cães de grande porte. Em gatos, foi realizado um estudo mostrando que ele pode ser eficaz.

Dose. Preconiza-se a dose de 22 a 40 mg/kg 1 vez/dia ou dividida em duas tomadas, utilizada como medicação única ou associada a outros anticonvulsivantes, como o fenobarbital. Em gatos pode ser utilizado na dose de 30 mg/kg/dia. Os níveis séricos efetivos do brometo de potássio utilizado como medicação única variam de 88 a 300 mg/dℓ, ao passo que associado a outros anticonvulsivantes, os níveis alternam-se entre 81 e 240 mg/dℓ.

Efeitos colaterais. O brometo de potássio apresenta como efeito colateral mais frequente ataxia locomotora, principalmente com os membros pélvicos, que desaparece com a redução da dose; raramente favorece o desenvolvimento de pancreatite ou, algumas vezes, hiperatividade. Pode desenvolver-se quadro de dermatite alérgica em pacientes com histórico de atopia. Em alguns animais o brometo de potássio pode promover aumento nos níveis séricos de potássio, principalmente quando ocasionados por distúrbios renais. Nesses animais deve-se substituir o potássio por outro cátion, o sódio; como este é mais difícil de se solubilizar em água e mais pesado, deve-se diminuir a sua concentração para até 211 mg de brometo de sódio para cada mℓ de água. Em gatos, 35 a 42% destes animais podem desenvolver pneumonite, caracterizada por tosse e um padrão brônquico observado em radiografias torácicas.

Precauções. O brometo de potássio deve ser administrado com o uso de luvas, evitando-se o contato com a pele devido à possibilidade de lesões cutâneas.

Flunarizina

A flunarizina é um bloqueador de canal de cálcio utilizado para a redução do excesso do fluxo de cálcio para dentro dos neurônios, os quais estão associados a um aumento da excitabilidade do neurônio. Até o momento não há nenhuma evidência clínica para a sua indicação como medicamento anticonvulsivante em animais, embora nossa experiência clínica tenha mostrado ser útil como medicamento suplementar, na dose de 1,25 a 10 mg/animal, 2 vezes/dia, em cães ou gatos apresentando crises convulsivas isoladas e pouco frequentes.

Gabapentina

É um aminoácido sintético muito semelhante ao GABA, mas, ao contrário do próprio GABA, ultrapassa a barreira cerebral rapidamente. Esta substância química tem o seu espectro de ação similar ao da carbamazepina e ao da fenitoína; possui características farmacocinéticas que favorecem seu uso, como o fato

de não ser biotransformada em seres humanos, ser bem tolerada e ter pouca interação com outros anticonvulsivantes.

Em cães, a gabapentina sofre biotransformação hepática parcial, sendo 30% transformadas em N-metil-gabapentina, mas não ocorre indução apreciável de enzimas microssomais hepáticas. A absorção intestinal depende do sistema transportador de aminoácidos, mostrando propriedade de saturabilidade, o que indica que o aumento da dose não aumenta a quantidade absorvida.

Em cães, a meia-vida é de cerca de 2 a 4 h, requerendo administração frequente para alcançar o nível sérico ideal.

Indicação e dose. Recomenda-se a utilização de terapia complementar na dose de 10 a 20 mg/kg 3 vezes/dia. Em gatos, foi utilizada na dose de 5 a 10 mg/kg 2 vezes/dia, mas não há informações da sua eficácia e segurança quando do uso crônico nessa espécie.

Efeitos colaterais. Sedação é o efeito colateral primário da gabapentina.

Felbamato

É um anticonvulsivante utilizado em pacientes epilépticos humanos como medicação única ou em associação com outros medicamentos antiepilépticos. Age como antagonista direto nos receptores do neurotransmissor excitatório, glutamato. No Brasil o felbamato não é comercializado e no exterior é encontrado como Felbatol™, em apresentação de solução oral (600 mg/mℓ) e em comprimidos de 400 e 600 mg.

Indicação e dose. Em cães, é utilizado para controle de crises parciais; a vida média do felbamato está em torno de 5 a 8 h e a dose oral recomendada é de 15 a 60 mg/kg, 3 vezes/dia. É um fármaco pouco utilizado em Medicina Veterinária devido aos seus efeitos colaterais, à interação com outras substâncias e ao alto custo. Quando associado ao fenobarbital, devem-se monitorar os níveis séricos deste último, uma vez que há interação destes medicamentos.

Efeitos colaterais. Os efeitos colaterais mais importantes são discrasias sanguíneas e hapatopatias. Recomenda-se a realização de hemograma completo e avaliação das enzimas hepáticas séricas a cada 2 ou 3 meses, quando da utilização desse medicamento.

Topiramato

É um monossacarídio derivado da D-frutose que apresenta uma substituição com sulfamato, utilizado em seres humanos adultos que apresentam crises parciais. Age em canais de sódio voltagem-dependentes, bloqueando disparos repetitivos, de maneira similar à fenitoína. Além disso, o topiramato ativa a corrente de potássio hiperpolarizada e também limita a ativação de receptores de glutamato do subtipo AMPA/cainato. Também causa fraca inibição sobre a anidrase carbônica.

É rapidamente absorvido após administração oral, sendo excretado inalterado, sobretudo na urina. Sua meia-vida no homem é de cerca de 24 h. Em cães a meia-vida do topiramato é curta.

Indicação e dose. Recomenda-se a dose de 5 a 10 mg/kg, 2 vezes/dia, como medicação adicional no controle de crises parciais e generalizadas. Em nossa experiência clínica utilizamos como medicação suplementar, na dose de 2 a 10 mg/kg, 2 vezes/dia.

Efeitos colaterais. Transtornos gastrintestinais e irritabilidade são os efeitos colaterais primários.

Levetiracetam

É uma pirrolidina, o 5 enantiômero racemicamente puro do α-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida; no Brasil é comercializado com o nome de Keppra® sob a forma de comprimido revestido nas concentrações de 250 mg e 750 mg e de solução oral na concentração de 100 mg/mℓ. Apresenta estrutura química semelhante à do piracetam (nootrópico, isto é, substância química que melhora o desempenho cognitivo), porém com ações farmacológicas diferentes, inibindo as convulsões parciais e tônico-clônicas secundárias.

O mecanismo de ação do levetiracetam é desconhecido. Um local de ligação seletivo foi identificado em uma proteína vesicular sináptica (SVA2), regulando a transmissão sináptica mediada pelo cálcio. Esse medicamento possui absorção completa e rápida após administração oral, com um mínimo de ligação às proteínas

plasmáticas; não apresenta biotransformação hepática e no cão 89% são eliminados de maneira inalterada pela urina.

Indicação e dose. Utiliza-se o levetiracetam como tratamento suplementar em cães com epilepsia refratária ao fenobarbital, brometo de potássio ou ambos. A dose recomendada é de 20 mg/kg, por via oral, 3 vezes/dia, podendo ser aumentada de 20 em 20 mg/kg até alcançar a eficácia. Esse medicamento também pode ser administrado por via parenteral na dose de 20 mg/kg, alcançando concentração sérica desejável em um período curto quando utilizada a via intravenosa e de 40 min quando da utilização pela via intramuscular.

Efeitos colaterais. São descritos andar cambaleante, sialorreia, redução do apetite, vômitos e sedação.

Zonisamida

A zonisamida (1,2-benzisoxazol-3-metanossulfonamida) é um derivado da sulfonamida, originalmente desenvolvido para ser um antibacteriano e que, casualmente, demonstrou possuir propriedades antiepilépticas. Não é comercializado no Brasil (no exterior é encontrado como Zonegran™, em comprimidos de 25, 50 e 100 mg). O mecanismo de ação mais provável parece ser a inibição de canais de cálcio tipo T. Também causa a deflagração repetida e mantida dos neurônios da medula espinal provavelmente pelo prolongamento do estado de inativação dos canais de sódio voltagem-dependentes (semelhante à fenitoína e à carbamazepina).

Após a administração oral, ocorre absorção quase que inteiramente da zonisamida. No ser humano tem meia-vida longa, cerca de 63 h, e apresenta 40% de ligação com as proteínas plasmáticas. Em cães, sua meia-vida de eliminação é de 15 a 20 h.

A zonisamida é predominantemente biotransformada pelo fígado e, quando administrada junto com o fenobarbital, há um aumento do *clearance* desse medicamento em aproximadamente 50% com redução da sua meia-vida. O tratamento com a zonisamida pode afetar a função tireoidiana, diminuindo os níveis séricos de tiroxina (T4) total; no entanto, os níveis de T4 livre e TSH (hormônio tireoestimulante) permanecem dentro dos valores de referência. A zonisamida é também um inibidor fraco da anidrase carbônica; portanto, deve-se evitar sua utilização concomitante com outros inibidores dessa enzima.

Indicação e dose. Utiliza-se a zonisamida para controle de crises parciais e generalizadas como monoterapia na dose de 5 mg/kg, 2 vezes/dia, ou como medicação adicional, na dose de 4 a 10 mg/kg, 2 vezes/dia, em cães.

Efeitos colaterais. São sedação, ataxia, anorexia e inapetência; a ataxia e a sedação podem ser transitórias. Deve ser utilizada com precaução em pacientes hepatopatas e nefropatas, existindo relatos de hepatopatia tóxica em cães.

Pregabalina

A pregabalina foi sintetizada visando superar a gabapentina, em termos de potência. Esperava-se que este medicamento pudesse oferecer melhores resultados do que a antecessora, mas observou-se que controla apenas crises parciais e tem sido utilizada também como antidepressivo e nas crises de neuralgia. No Brasil é comercializada com o nome de Lyrica® em cápsulas contendo 75 mg ou 150 mg de pregabalina.

Indicação e dose. É empregada medicação adicional no controle de crises convulsivas e também para o tratamento de dor neuropática, à semelhança da gabapentina. A dose utilizada em um trabalho envolvendo seis cães foi de 2 a 4 mg/kg, 3 vezes/dia, associada ao fenobarbital, brometo de potássio ou ambos, reduzindo a média de crises na maioria dos animais.

Efeitos colaterais. Foram observadas sedação e ataxia.

Imepitoína

A imepitoína foi inicialmente desenvolvida para o tratamento de ansiedade e epilepsia no homem. Devido à variabilidade farmacocinética individual, a qual foi relacionada à indução enzimática metabólica causada pelo tabagismo, foi suspensa e desenvolvida apenas para uso em cães, com base em trabalhos pré-clínicos realizados nessa espécie. Foi então aprovada como anticonvulsivante para cães em 2013 na Europa, em 2015 na Austrália e, atualmente, nos EUA. É comercializada no exterior com o nome de Pexion®, em comprimidos de 100 e 400 mg.

A imepitoína atua como agonista parcial em receptores $GABA_A$, embora sua estrutura química difira dos benzodiazepínicos.

Nenhuma alteração significativa na atividade das enzimas hepáticas foi observada com o uso da imepitoína em cães; o tratamento crônico não leva ao desenvolvimento de dependência ou tolerância; portanto, a suspensão abrupta do tratamento não resulta em efeitos graves, como convulsões e *status epilepticus*.

Indicação e dose. Recomenda-se como medicação suplementar na dose de 10 a 15 mg/kg, 2 vezes/dia.

Efeitos colaterais. São discretos e incluem sonolência, sedação, polifagia transitória, poliúria, polidipsia e hiperatividade. Esses efeitos são menos intensos quando comparados com aqueles do fenobarbital.

Oxcarbazepina

A oxcarbazepina apresenta o mesmo modo de ação da carbamazepina, sem ser biotransformada em epóxido. Na espécie humana e nos gatos é rápida e quase totalmente biotransformada em 10,11-di-hidro-10-hidroxicarbamazepina, que tem as mesmas propriedades do medicamento original. Ao contrário da carbamazepina, este medicamento não promove indução enzimática. Em cães, a transformação neste metabólito é mínima, embora a meia-vida seja de apenas 4 h.

Progabide

Agente que mimetiza o GABA, é empregado com sucesso como terapia auxiliar em alguns cães com convulsões refratárias a outros medicamentos. Em um estudo em cães, foi utilizado e suspenso após várias semanas de tratamento, pelo aparecimento de lesões hepáticas graves. Não é comercializado no Brasil, porém é encontrado no exterior com o nome Gabrene™.

Vigabatrina

A vigabatrina (gamavinil-GABA) é um bloqueador irreversível da GABA-transaminase, cuja ação persiste por muito tempo mesmo após a biotransformação, aumentando, assim, a concentração de GABA no cérebro. Não é biotransformada no fígado, portanto, não promove indução do sistema enzimático do citocromo P-450. Os efeitos anticonvulsivantes da vigabatrina em seres humanos têm sido constatados e são bem tolerados; contudo, ratos, camundongos e cães intoxicados após exposição prolongada mostraram aparecimento de microvacúolos na substância branca do cérebro, em doses variando de 50 a 100 mg/kg/dia. Em um estudo realizado em 14 cães apresentando epilepsia refratária a outros medicamentos, houve melhora clínica em 4 animais; 2 cães apresentaram anemia hemolítica, com melhora após a suspensão deste medicamento. Cães com hepatopatia devido ao uso crônico do fenobarbital apresentaram melhora quanto à função hepática após a mudança para a vigabatrina.

Lamotrigina

A lamotrigina age provavelmente em canais de sódio sensíveis à diferença de potencial, estabilizando as membranas neuronais e inibindo a liberação de neurotransmissores, principalmente o glutamato, que é considerado um dos principais responsáveis pela geração das crises epilépticas. Em seres humanos, a meia-vida deste medicamento é de 15 a 35 h; combinada com o ácido valproico, pode ultrapassar 50 h. Nenhum metabólito ativo foi encontrado na espécie humana.

Em cães, a meia-vida da lamotrigina varia de 2 a 5 h, e após biotransformação surge na circulação um metabólito cardioativo, o N-lamotrigina, que causa prolongamento dose-dependente da condução atrioventricular.

Tiagabine

É um derivado do ácido nipecótico; não é comercializado no Brasil, porém no exterior é encontrado com Gabitril™, em comprimidos de 2 e 4 mg. O tiagabine inibe o transportador do GABA, o GAT-1, reduzindo assim a captação deste neurotransmissor pelos neurônios da glia. É rapidamente absorvido após a administração oral, ligando-se intensamente às proteínas plasmáticas; é biotransformado pela CYP 3A. Sua meia-vida é de 8 h,

mas é reduzida para 2 a 3 h quando administrado junto com indutores de enzimas hepáticas, como o fenobarbital, a fenitoína ou a carbamazepina. Pode causar vertigem, sonolência e tremores em seres humanos, enquanto em cães causa ataxia, sonolência e alteração visual. Até o momento este medicamento parece não ser útil para a utilização em cães epilépticos.

OUTROS ANTICONVULSIVANTES

Vários anticonvulsivantes estão sendo testados e lançados no mercado para o controle de crises parciais ou generalizadas em seres humanos, podendo ser uma alternativa futura no controle de crises convulsivas em cães ou gatos. Dentre eles, destacam-se fosfenitoína, talampanel, carisbamato, soretolida, brivaracetam, seletracetam e estiripentol. No entanto, nenhuma dessas substâncias foi testada até o momento em cães ou gatos.

Tanto o brivaracetam quanto o seletracetam são derivados do levetiracetam, possuindo afinidade de ligação com as proteínas das vesículas sinápticas SVA2. São dez vezes mais potentes que o levetiracetam; portanto, são uma opção no futuro para o tratamento de cães epilépticos refratários a outros anticonvulsivantes tradicionais. Em particular, o brivaracetam foi aprovado recentemente nos EUA, sendo comercializado com o nome Briviact™, em comprimidos, solução oral e solução injetável. A dose preconizada para seres humanos é de 50 a 100 mg, 2 vezes/dia. Os efeitos colaterais relatados foram sonolência, sedação, tontura, fadiga, náuseas e vômitos.

A seguir são relacionados alguns medicamentos lançados recentemente no mercado para uso em seres humanos; o uso destes em animais neste momento é desaconselhado, pois não há estudos em cães e gatos.

Retigabina ou ezogabine

É um medicamento antiepiléptico, com um novo mecanismo de ação que envolve a abertura de canais de potássio voltagem-dependentes dos neurônios, estabilizando o potencial de membrana e controlando a excitabilidade neuronal. Recomenda-se para uso em seres humanos como medicamento adicional no controle de crises parciais. A dose de retigabina recomendada para seres humanos é de 100 mg até 400 mg, 3 vezes/dia, por via oral. Nos EUA recebe o nome comercial Potiga™ e na Europa de Trobalt™, sendo formulado em comprimidos de 100, 200, 300 e 400 mg.

Rufinamida

Seu nome químico é 1,2,3-triazolcarboxamida; foi desenvolvida para controle de convulsões associadas com a síndrome de Lennox-Gastaut em crianças com 4 anos ou mais. Trabalhos recentes mostram que a rufinamida é eficaz também no controle de crises parciais. Seu mecanismo de ação é desconhecido, embora haja evidência de sua ação na modulação de canais de sódio voltagem-dependentes. A dose de rufinamida recomendada para seres humanos varia de 50 a 400 mg 2 vezes/dia, podendo ser aumentada até 3.200 mg/dia. Nos EUA é comercializada com o nome de Banzel™ e na Europa como Inovelon™, em apresentação de comprimidos com 100, 200 e 400 mg e solução oral na concentração de 40 mg/mℓ (frasco com 460 mℓ).

Lacosamida

Foi aprovada nos EUA e na Europa para controle de crises parciais e dor neuropática diabética. É comercializada no Brasil com o nome de Vimpat®, em comprimidos de 50, 100, 150 e 200 mg.

Estiripentol

Foi desenvolvido para o controle de crises convulsivas em crianças apresentando síndrome de Dravet e epilepsia refratária da infância; parece ser menos efetivo em adolescentes e adultos. Seu mecanismo de ação envolve receptores GABAérgicos, semelhante ao fenobarbital. A dose inicial preconizada para seres humanos é de 50 mg/kg/dia dividida em duas ou três tomadas, associadas a outros anticonvulsivantes. O estiripentol é comercializado com o nome Diacomit®, na apresentação de cápsulas gelatinosas de 250 e 500 mg.

FRACASSO NA TERAPIA ANTICONVULSIVANTE

Vários são os fatores que contribuem para o fracasso no uso de medicamentos anticonvulsivantes. Em primeiro lugar, deve-se verificar o tipo de convulsão para a escolha do medicamento adequado. A seguir, observam-se a eficiência da posologia e os níveis séricos do medicamento no paciente avaliado. Muitas vezes ocorre a utilização de doses subclínicas, que, além de não controlarem as crises, podem, ao contrário, favorecer as convulsões. O fenobarbital, por exemplo, em doses baixas, inibe sistemas inibitórios, aumentando, com isso, o número de crises convulsivas e contribuindo para o descrédito deste potente medicamento anticonvulsivante junto aos proprietários dos animais.

Como doenças progressivas (p. ex., neoplasias, meningoencefalite granulomatosa) e metabólicas (p. ex., hipoglicemia por insulinoma) também contribuem para o fracasso no uso de anticonvulsivantes, os animais tratados, para um controle adequado das crises, devem ser também avaliados quanto à possibilidade de uma afecção progressiva.

A associação com outros medicamentos pode alterar a eficácia destes agentes utilizados com a finalidade de coibir as crises convulsivas; o fenobarbital, por exemplo, aumenta a biotransformação da digitoxina, da dipirona, da griseofulvina e da fenilbutazona, ao passo que o cloranfenicol pode aumentar as concentrações da fenitoína e do fenobarbital, produzindo intoxicação por estes medicamentos.

O uso de várias substâncias químicas ao mesmo tempo pode alterar a absorção ou mesmo promover competição na ligação às proteínas plasmáticas, alterando os efeitos terapêuticos dessas substâncias. Tolerância medicamentosa pode ocorrer principalmente se for utilizado o fenobarbital ou a primidona, que são potentes indutores enzimáticos, aumentando com isso a sua biotransformação hepática.

O estro pode aumentar a frequência das crises convulsivas em algumas cadelas; nestes casos a ovariossalpingo-histerectomia seria recomendada, visando à solução desse problema.

Doenças sistêmicas com vômitos e/ou diarreia alteram a absorção dos medicamentos, diminuindo sua concentração plasmática; doenças hepáticas alteram a biotransformação da maioria deles, aumentando os riscos de intoxicação medicamentosa.

Anfetaminas, tranquilizantes fenotiazínicos e organofosforados podem estimular crises convulsivas em cães e gatos epilépticos; portanto, estes medicamentos não devem ser administrados concomitantemente com os anticonvulsivantes.A ivermectina, administrada mensalmente para a prevenção da dirofilariose canina, pode exacerbar as crises em alguns cães.

É possível também que cães epilépticos com controle adequado das crises pelo uso de anticonvulsivantes apresentem uma outra afecção neurológica caracterizada por convulsões. De fato, hipoglicemia, encefalite, neoplasia, por exemplo, podem contribuir para o descontrole das crises, sendo necessária uma reavaliação clínica do paciente, a qual evidenciará um novo processo mórbido.

A obesidade é outro fator a ser considerado no tratamento com anticonvulsivantes; a maioria dos medicamentos promove polifagia nos animais, aumentando gradativamente o peso, promovendo com isso a diminuição da concentração plasmática e nos tecidos destes agentes. Os cães com obesidade induzida por estes medicamentos necessitam de controle alimentar ou monitoramento dos níveis séricos dos anticonvulsivantes.

BIBLIOGRAFIA

Andrade Neto, J.P. Anticonvulsivantes In: Andrade S.F. *Manual de terapêutica veterinária*. 2. ed. São Paulo: Roca; 2002, p. 391-394.

Benedetti, M.S.; Coupez, R.; Whomsley, R.; Nicolas, J.M.; Collart P.; Baltes E. Comparative pharmacokinetics and metabolism of levetiracetam, a new antiepileptic agent, in mouse, rat, rabbit, and dog. *Xenobiotica*. v. 34, n. 3, p. 281-300, 2004.

Bennett B, Matagne A, Michel P, Leonard M, Cornet M, Meeus MA. Part 2: progress in current AED development: the drugs seletracetam (UCB 44212). *Neurotherapeutics*. v. 4, n. 1, p. 117-122, 2007.

Berendt, M.; Gram, L. Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: a reappraisal of veterinary epilepsy terminology. *J Vet*

Intern Med. v. 13, p. 14-20, 1999.

Bialer, M.; Johannessen, S.I.; Kupferberg, H.J.; Levy, R.H.; Loiseau, P.; Perucca, E. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary os the Fifth Eilat Conference (EILAT V). *Epilepsy Research.* v. 43, p. 11-58, 2001.

Boothe, D.M. El tratamiento anticonvulsivo en los pequeños animales. *Waltham Focus*. v. 4, n. 4, p. 25-31, 1994.

Boothe, D.M.; George, K.L.; Couch, P. Disposition and clinical use of bromide in cats. *J Am Vet Med Assoc.* v. 221, n. 8, p. 1131-1135, 2002.

Boothe, D.M.; Perkins, J. Disposition and safety of zonisamide after intravenous and oral single dose and oral multiple dosing in normal hound dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. v. 31, p. 544-553.

Brown, S.A.; Forrester, S.D. Serum disposition of oral c1orazepate from regular-}release and sustained-delivery tablets in dogs. *J Vet Pharmacol Therap*. V. 14, n. 4, p. 426-429, 1991.

Center, S.A.; Elston, T.H.; Rowland, P.H.; Rosen, D.K.; Reitz, B.L.; Brunt, J.E.; Rodan, I.; House, J.; Bank, S.; Lynch, L.R.; Dring, L.A.; Levy, J.K. Fulminant hepatic failure associated with oral administration of diazepam in 11 cats. *J Am Vet Med Assoc*. v. 209, n. 3, p. 618-625, 1996.

Chrisman, C.L. *Problems in small animal neurology*. 2. ed. Pennsylvania: Lea & Febiger; 1991. p. 177.

Cunningham, J.G. Canine seizures disorders. *Journ Am Vet Med Assoc*. v. 158, n. 5, p. 589-597, 1971.

De Lahunta, A. *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology.* 2ª ed., Philadelphia: Saunders; 1983. p. 326.

Dewey, C.W. Anticonvulsant therapy in dogs and cats. *Vet Clin North Amer Small Anim Pract*. v. 36, p. 1107-1127, 2006.

Dewey, C.W. New maintenance anticonvulsant therapies for dogs and cats. In: Bonagura JD, Twedt DC, editors. *Kirk's current veterinary therapy XIV*. Missouri: Saunders Elsevier; 2009. p. 1066-1069.

Dyer, K.R.; Shell, L.G. Anticonvulsant therapy: a practical guide to medical management of epilepsy in pets. *Veterinary medicine*. v. 88, n. 7, p. 647-653, 1993.

Forrester, S.D.; Wilcke, J.R.; Jacobson, J.D.; Dyer, K.R. Effects of a 44-day administration of phenobarbital on disposition of clorazepate in dogs. *Am. Vet. Res.*, v. 54, pp. 1136-1138, 1993.

Frey, H.H. Anticonvulsant drugs used in the treatment of epilepsy. *Probl Vet Med.* v. 1, p. 558-577, 1989.

Genton, P.; Van Vleymen, B. P. Piracetam and levetiracetam: close structural similarities but different pharmacological and clinical profiles*. Epileptic Disord*. V. 2, n. 2, p. 99-105, 2000.

Le Duc B. Antiseizures drugs. In: Lemke TL; Williams DA; Roche VF; Zito SW. *Foye's Principles of medical chemistry*. 6. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincot Wilkins; . 2008. Chapter 20. p. 521-546.

LeCouter, R.A.; Child, G. Clinical management of epilepsy in dogs and cats. *Probl Vet Med.* v. 1, p. 578-595, 1989.

Levitski, R.E.; Trepanier, L. A. Effect of timing of blood collection on serum phenobarbital concentrations in dogs with epilepsy. *J Am Vet Med Assoc*. v. 217, n. 2, p. 200-204, 2000.

Lorenz, M.D.; Kornegay, J.N. Handbook of veterinary neurology. 4. ed. Missouri: Saunders; 2004. 468 p.

Loscher, W. Neue antiepileptikaein fortschritt fur die behandl ung *epileptischer* tiere? *Kleintierpraxis*. v. 39, n. 5, p. 325-342, 1994.

Miller, M.L.; Center, S.A.; Randolph, J.F. et al. Apparente acute idiosyncratic hepatic necrosis associated with zonisamide administration in a dog. *J Vet Intern Med*. v. 25, p. 1156-1160, 2011.

McNamara, J.O. Pharmacotherapy of the epilepsies. In: Bruton LL; Lazo JS; Parker KL. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill Medical Publishing Division. 11. ed. 2006. Chapter 19, p. 501-525.

McNamara, J.O. Fármacos eficazes no tratamento das epilepsias. In: Hardman, J.G.; Limbird, L.E. *Goodman & Gilman As bases farmacológicas da terapêutica*. 10. ed. The McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2003, p. 391-410.

Muñana, K.R. Newer options for medically managing refractory canine epilepsy. *Veterinary Medicine*. v. 104, p. 342-348, 2009.

Munana, K.R.; Thomas, W.B.; Inzana, K.D. et al. Evaluation of levetiracetam as adjunctive treatment for refractory canine epilepsy: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Vet Intern Med.* v. 26, p. 341-348, 2012.

Patterson EE, Goel V, Cloyd JC *et al*. Intramuscular, intravenous and oral levetiracetam in dogs: safety and pharmacokinetics. *J Vet Pharmacol Ther*. v. 31, p. 253-258.

Pearce, L.K. Potassium Bromide as an adjunct to phenobarbital for the management of uncontrolled seizures in dogs. *Progress in Veterinary Neurology,* v. 1, n. 1, p. 95-101, 1990.

Platt, S.R.; Randell, S.C.; Scott, K.C.; Chrisman, C.L.; Hill, R.C.; Gronwall, R.R. Comparision of plasma benzodiazepine concentrations following intranasal and intravenous administration of diazepam to dogs. *Am J Vet Res*. v. 61, n. 6, p. 651-4, 2000.

Podell, M.; Volk, H.A.; Berendt, M.; Loscher, W.; Muñana, K.; Petterson, E.E.; Platt, S.R. 2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs. *J Vet Intern Med*. v. 30, p. 477-490, 2016.

Quesnel, A.D.; Parent, J.M.; McDonell, W. Diagnosis evaluation of cats with seizure disorders: 30 cases (1991-1993). *J Am Vet Med Assoc*. v. 210, n. 1, p. 65-71, 1997.

Quilichini, P.P.; Chiron, C.; Ben-Ari, Y.; Gozlan, H. Stiripentol, a putative antiepileptic drug, enhances the duration of opening of GABA-A receptor channels. *Epilepsia*. v. 47, n. 4, p. 704-16.

Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M.; Flower, R.J. *Farmacologia*. 6. ed. Elsevier; 2008. Capítulo 40. p. 575-587.

Rieck, S.; Rundfeldt, C.; Tipold, A. Anticonvulsant activity and tolerance of ELB138 in dogs with epilepsy: a clinical pilot study. *Vet J.* v. 172, p. 86-95, 2006.

Rosenstiel, P. Part 2: Progress in current AED development: the drugs brivaracetam (UCB 34714). *Neurotherapeutics*. v. 4, n. 1, p. 84-87, 2007.

Rundfeldt, C.; Loscher W. The pharmacology of imepitoin: the first partial benzodiazepine receptor agonist developed for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. v. 28, p. 29-43, 2014.

Scherkl, R.; Kurudi, D.; Frey, H-H. Clorazepate in dogs: tolerance to the anticonvulsant effect and signs of physical dependence. *Epilepsy Res*. v. 3, p. 144-150, 1989.

Schwartz, S. Carbamazepine in the control of aggressive behavior in cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* v. 30, n. 5, p. 515-519, 1994.

Schwartz-Porsche, D. Seizures. In: *Clinical syndromes in small animals neurology.* Braund, K.G. 2. ed. Missouri: Mosby-Year Book; 1994. p. 234.

Schwartz-Porsche, D. Ungenugender behandlungserfolg bei der epilepsie-therapiefehler oder therapieresistenz? *Dtsch Tierarztl Wsch.* v. 99, n. 10, p. 407-410, 1992.

Schwartz-Porsche, D.; Loscher, W.; Frey, H-H. Therapeutic efficacy of phenobarbital and prirnidone in canine epilepsy: a comparison. *J Vet Pharmacol Ther.* v. 8, p. 113-119, 1985.

Speciale, J.; Dayrell-Hart, B.; Steinberg, S.A. Clinical evaluation of y-vinyl-aminobutyric acid for control of epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* v. 198, p. 995-1000, 1991.

Steinberg, M.; Faissler, D. Levetiracetam therapy for long term idiopathic epileptic dogs. [abstract] *J Vet Intern Med*. v. 18, p. 410, 2004.

Taylor, C.P.; Angelotti, T.; Fauman, [E.] Pharmacology and mechanism of actionof pregabalina: The calcium channel α_2–d (alpha$_2$–delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Research*. v. 73, n. 2, p. 137-150.

Tipold A.; Keefe T.J.; Loscher W. et al. Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. v. 38, p. 160-168, 2015.

Trepaner, L.A.; Babish, J.G. Effect of dietary chloride content on the elimination of bromide by dogs. *Research in Vet. Science,* v. 58, n. 3, p. 252- 255, 1995.

Trepanier, L.A.; Van Schoick, A.; Schwark, W.S. Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992-1996). *J Am Vet Med Assoc*. v. 213, n. 10, p. 1449-1453, 1998.

Trepanier, L.A.; Van Schoick, A.; Schwark, W.S.; Carrillo, J. Terapeutic serum dry concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992-1996). *J Am Vet Med Assoc.* v. 213, n. 10, p. 1449-1453, 1998.

von Klopmann, T.; Rambeck, B.; Tipold, A. Prospective study of zonisamide ther-apy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J small Anim Pract*. v. 48, p. 134-138, 2007.

Walker, R.M.; DiFonzo, C.J.; Barsoum, N.J.; Smith, G.S.; Macallum, G.E. Chronic toxicity of the anticonvulsant zonisamide in beagle dogs. *Fundam Appl Toxicol*. v. 11, n. 2, p. 333-342, 1998.

Zaccara G, Specchio LM. Long-term safety and effectiveness of zonisamide in the treatment of epilepsy: a review of the literature. *Neuropsychiatr Dis Treat*. v. 5, p. 249-259, 2009.

14

Tranquilizantes, Agonistas de α_2-adrenorreceptores e Relaxantes Musculares de Ação Central

Helenice de Souza Spinosa | Silvana Lima Górniak

INTRODUÇÃO

Neste capítulo são apresentados os principais grupos de medicamentos empregados para auxiliar o médico-veterinário no manejo dos animais (contenção química) ou como medicação pré-anestésica. Alguns desses grupos farmacológicos aqui comentados são também empregados para o tratamento de transtornos do comportamento animal, sendo, com essa finalidade, abordados em detalhes no *Capítulo 16*.

TRANQUILIZANTES

O termo **tranquilizantes**, embora usado com restrições, refere-se a medicamentos que produzem a tranquilização do animal, isto é, acalmam a agitação e a hiperatividade. Sedativo, sedante, calmante são denominações também empregadas por alguns como sinônimo de tranquilizante. Essas denominações começaram a ser utilizadas na década de 1950, quando foi introduzido um grupo de medicamentos que revolucionou o tratamento das doenças mentais. Esses medicamentos, em pacientes psicóticos, produziam certa sedação sem a sonolência. Mais tarde apareceu outro grupo de medicamentos usados para o tratamento de doenças mentais, as neuroses, consideradas menos graves que as psicoses. Tais medicamentos passaram a ser chamados de tranquilizantes menores, pois eram usados no tratamento de doenças menores ou menos graves, e os primeiros, chamados de tranquilizantes maiores, empregados para o tratamento das psicoses, doenças consideradas mais graves. Em Medicina Veterinária, tanto os tranquilizantes maiores como os menores são usados principalmente para a contenção química dos animais e na pré-anestesia, além de transtornos comportamentais (ver *Capítulo 16*), porém, como têm características farmacológicas bastante diferentes, serão apresentados, a seguir, em separado.

Tranquilizantes maiores

Esses medicamentos são também denominados antipsicóticos, pois são empregados em seres humanos para tratar, entre outros transtornos mentais, as psicoses e a esquizofrenia. Como produzem também efeitos colaterais neurológicos, são também denominados neurolépticos. Essas substâncias bloqueiam receptores dopaminérgicos e produzem **ataraxia** (estado de relativa indiferença aos estímulos externos); portanto, podem ainda ser denominados de ataráxicos. São também encontradas outras sinonímias: psicolépticos, psicoplégicos, impregnantes e antiesquizofrênicos.

Classificação

Os tranquilizantes maiores em uso atualmente são classificados em vários grupos, conforme sua estrutura química, sendo os mais tradicionais:

- Derivados fenotiazínicos (clorpromazina, levomepromazina, acepromazina)
- Derivados butirofenônicos (haloperidol, droperidol, azaperona)
- Derivados tioxantênicos (tiotixeno, clorprotixeno)
- Ortopramidas ou benzamidas substituídas (sulpirida, tiaprida).

Os componentes desses grupos diferem quanto à capacidade de produzir sedação ou outros efeitos colaterais (hipotensão, efeitos hipercinéticos etc.) e, por isso, em Medicina Veterinária, são usados apenas os derivados fenotiazínicos e os butirofenônicos (Figura 14.1), os quais serão comentados a seguir.

Farmacocinética

Tanto os derivados fenotiazínicos como os butirofenônicos são absorvidos pelo trato gastrintestinal e por via parenteral. Uma vez absorvidos, são amplamente distribuídos pelos tecidos (principalmente fígado, pulmões e encéfalo), sofrendo diferentes processos de biotransformação (oxidação, hidroxilação, conjugação), sendo eliminados pela urina e também pelas fezes.

Efeitos terapêuticos e colaterais

Os tranquilizantes maiores atuam seletivamente em algumas regiões do sistema nervoso central (SNC): núcleos talâmicos, hipotálamo, vias aferentes sensitivas, estruturas límbicas e sistema motor; também são capazes de atuar na periferia, afetando o sistema nervoso autônomo.

Inúmeras pesquisas têm demonstrado que estes medicamentos induzem alterações no funcionamento da neurotransmissão dopaminérgica; o mecanismo se estabelece por bloqueio do receptor pós-sináptico, tornando-o incapaz de responder ao neurotransmissor endógeno, a dopamina, presente, em particular, nos sistemas nigroestriatal, mesocortical e mesolímbico. Atuam também em receptores dopaminérgicos pré-sinápticos, os quais são responsáveis pela regulação da síntese e pela liberação do neurotransmissor. O bloqueio dos receptores dopaminérgicos promove aumento da produção e da liberação da dopamina, na tentativa de vencer o bloqueio. Este efeito faz com que haja um incremento na degradação enzimática da dopamina e, consequentemente, aumento na concentração dos metabólitos da dopamina cerebral (ácido homovanílico, HVA; e ácido di-hidroxifenilacético, DOPAC), sem alterar os níveis de dopamina; ocorre, então, aumento na taxa de renovação (*turnover*) do neurotransmissor.

O bloqueio dos receptores dopaminérgicos do sistema nigroestriatal é responsável pela catalepsia (*i. e.*, perda da motilidade voluntária, com rigidez espástica dos músculos, permitindo que os membros permaneçam em qualquer posição em que sejam colocados, por tempo indeterminado), pela abolição de estereotipia (movimentos que se repetem compulsivamente no tempo, sem variação e aparentemente sem objetivo) provocada por agonistas dopaminérgicos (como a apomorfina) ou por agentes liberadores de dopamina (como a anfetamina) e, devido ao uso prolongado, no ser humano, manifesta-se a síndrome extrapiramidal (caracterizada por alterações do psiquismo, da motricidade e das funções neurovegetativas).

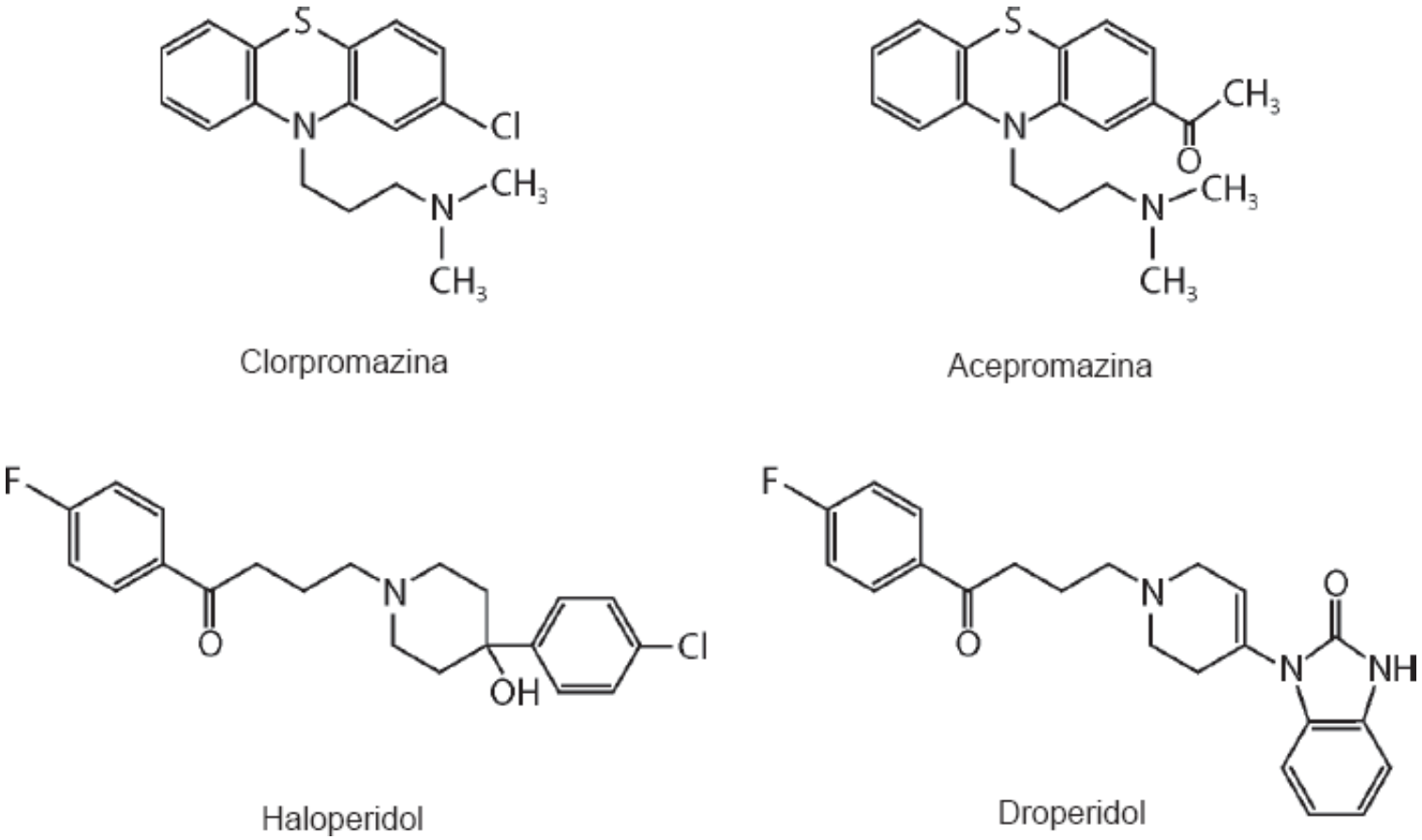
O bloqueio dos receptores do sistema mesocortical ou mesolímbico é responsável pela atividade antipsicótica e pelo antagonismo da toxicidade provocada pela anfetamina.

O bloqueio dos receptores dopaminérgicos do sistema tuberoinfundibular explica a hipersecreção de prolactina e algumas alterações endócrinas, como a diminuição da secreção dos neuro-hormônios hipotalâmicos (TSH, ACTH, LH, FSH e ADH) e, ainda, hipotermia.

O centro emético, localizado na formação reticular lateral do bulbo, comunica-se por meio de fibras nervosas com a zona deflagradora dos quimiorreceptores que apresenta receptores dopaminérgicos; estes podem ser bloqueados pelos neurolépticos, o que explica seu efeito antiemético.

Os neurolépticos produzem também um estado de indiferença aos estímulos do meio ambiente, sem efeito hipnótico e sem perda da consciência. Estes efeitos são demonstrados experimentalmente em animais através

do bloqueio das respostas condicionadas. Neste sentido, o teste da esquiva ativa tem se destacado, dentre outros, como modelo comportamental para caracterizar os efeitos dos neurolépticos. Neste teste, o animal é treinado para se esquivar do choque elétrico nas patas toda vez que é emitido o som de uma campainha (resposta condicionada de esquiva), deslocando-se para o outro lado da gaiola. Por outro lado, sob o efeito de um neuroléptico, o animal não manifesta o comportamento já aprendido de esquiva ao ser apresentado o som, porém foge na presença do estímulo incondicionado (o choque elétrico nas patas); este último efeito mostra que o neuroléptico não interferiu na resposta motora do animal, alterando apenas a resposta condicionada.



■ **Figura 14.1** Estrutura química dos fenotiazínicos clorpromazina e acepromazina e das butirofenonas haloperidol e droperidol.

Outros efeitos deste grupo de agentes são: diminuição da agressividade dos animais; inibição das reações vegetativas emocionais; potencialização dos efeitos dos hipnóticos, dos anestésicos gerais, dos opiáceos e dos analgésicos anti-inflamatórios; e diminuição do limiar convulsivo (favorecem o aparecimento das convulsões). Este último efeito é consequência da inibição do espraiamento da convulsão, causada pelo bloqueio de receptores catecolaminérgicos, favorecendo o aparecimento de convulsões.

Os tranquilizantes maiores deprimem os centros bulbares cardiovascular e respiratório. Poucos efeitos, porém, são observados sobre a respiração, enquanto os reflexos vasomotores mediados pelo hipotálamo ou tronco cerebral são deprimidos, resultando em queda da pressão arterial mediada centralmente.

Além de atuarem em receptores dopaminérgicos no SNC, os tranquilizantes maiores podem também bloquear não só receptores noradrenérgicos e serotoninérgicos centrais, bem como perifericamente exercem efeitos α-adrenolítico, anti-histaminérgico H_1, antisserotoninérgico e anticolinérgico. Estes efeitos podem ser maiores ou menores, dependendo do medicamento.

No sistema cardiovascular, seus efeitos são complexos: agem diretamente sobre o coração e os vasos sanguíneos e também têm efeitos indiretos por meio de ações específicas no SNC e reflexos autonômicos. Assim, causam hipotensão principalmente por bloqueio alfa-adrenérgico periférico e parte por ação central, levando a taquicardia reflexa. Promovem queda da temperatura corpórea; em parte devido a vasodilatação cutânea e em parte por ação nos mecanismos termorreguladores do hipotálamo. Apresentam efeito

antiarrítmico semelhante ao dos anestésicos locais por serem estabilizadores de membrana.

Efeitos tóxicos

Os tranquilizantes maiores apresentam alto índice terapêutico, sendo, portanto, medicamentos bastante seguros. Os efeitos colaterais são fundamentalmente extensões das várias ações farmacológicas já descritas. Os mais importantes são os efeitos sobre o SNC, o sistema cardiovascular e o sistema nervoso autônomo. Os efeitos extrapiramidais e os endócrinos têm pouca importância em Medicina Veterinária, porém são importantes em Medicina Humana, em função, principalmente, do uso prolongado destes medicamentos como antipsicóticos.

Sobre o SNC podem produzir: sonolência, apatia, excitação paradoxal em animais predispostos, diminuição do limiar convulsivo e hipotermia com participação periférica; sobre o sistema nervoso autônomo promovem hipotensão com taquicardia reflexa.

Em equinos, descreveu-se a ocorrência ocasional de priapismo ou prolapso do pênis após o uso dos derivados fenotiazínicos, em particular da acepromazina. A duração e extensão do prolapso peniano estão relacionadas com a dose. Em parte, este efeito pode dever-se ao relaxamento dos músculos retratores do pênis, que são inervados por fibras nervosas adrenérgicas, as quais são bloqueadas pela acepromazina.

Contraindicações

A administração de epinefrina é contraindicada quando se faz uso dos derivados fenotiazínicos, uma vez que os receptores alfa-adrenérgicos estão bloqueados. Quando se empregam anestésicos epidurais, também são contraindicados, pois potencializam a atividade hipotensora dos anestésicos locais. Os tranquilizantes maiores, por diminuírem o limiar convulsivo, não devem ser usados para o controle de convulsões e nem em animais epilépticos.

O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) a partir de 2008 passou a monitorar a presença de resíduos de clorpromazina e acepromazina em produtos de origem animal (carne bovina, suína e equina). Isso ocorreu porque as agências internacionais (como European Medicines Evaluation Agency, EMEA; e Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA) alertaram que os resíduos de clorpromazina na carne dos animais têm risco potencial para a saúde do consumidor, pois podem causar hipotensão ortostática, icterícia obstrutiva, leucocitose, leucopenia e reações dermatológicas no ser humano. Assim, alguns países baniram o uso de clorpromazina em animais produtores de alimento e estabeleceram limite máximo de resíduos (LMR) para outros, como azaperona e acepromazina.

Usos, posologia e especialidades farmacêuticas

Os tranquilizantes maiores em Medicina Veterinária são usados principalmente como medicação pré-anestésica, como potencializadores da analgesia (neuroleptoanalgesia) e como antieméticos. Quanto à utilização dos antipsicóticos em transtornos comportamentais, estes são pouco empregados, uma vez que com sua administração visando à diminuição, por exemplo, do comportamento agressivo, observa-se a ocorrência de catalepsia (imobilidade com aumento do tônus muscular e postura anormal), enquanto os reflexos são mantidos, inclusive aquele relacionado à mordida. Outro motivo que inviabiliza o uso dos antipsicóticos para o controle de agressividade é o fato de que estes medicamentos, além de não causarem a supressão de respostas instintivas, promovem a diminuição de resposta aos comportamentos aprendidos; portanto, o animal sob o efeito destes medicamentos mais rapidamente responde agressivamente ao estímulo ou à situação aversiva. Além disso, os antipsicóticos propiciam o aparecimento de sinais extrapiramidais devido ao bloqueio de receptores dopaminérgicos, sendo comumente observados, nestes animais, tremores, rigidez muscular e alteração da locomoção. Verifica-se, ainda, que alguns antipsicóticos, particularmente a acepromazina, podem induzir ao aparecimento de crises convulsivas em animal suscetíveis, como, por exemplo, naqueles que apresentam epilepsia.

O Quadro 14.1 mostra a posologia, para diferentes espécies animais, dos tranquilizantes maiores e as respectivas especialidades farmacêuticas disponíveis no mercado.

QUADRO 14.1 Dose dos tranquilizantes maiores (doses para uso na pré-anestesia ou na contenção química

dos animais).

Tranquilizante maior	Dose	Especialidades farmacêuticas
Derivados fenotiazínicos		
Acepromazina	Cães e gatos: 0,03 a 0,1 mg/kg, IM, IV; 1 a 3 mg/kg, VO Suínos: 0,03 a 0,04 mg/kg, IM, IV Equinos: 0,02 a 0,1 mg/kg, IM, IV Ruminantes: 0,05 mg/kg, IV; 0,1 a 0,4 mg/kg, IM	Acepran®,[V] Aceproven®,[V] Aceprovets®[V]
Clorpromazina	Cães e gatos: 0,5 a 4 mg/kg, IV; 1 a 6 mg/kg, IM; 3 a 8 mg/kg, VO Suínos: 1 a 2 mg/kg, IM, IV Equinos: 1 a 2 mg/kg, IM Ruminantes: 0,2 a 1 mg/kg, IV; 1 a 4 mg/kg, IM	Amplictil®,[H] Clorpromazina®,[H] Longactil®[H]
Levomepromazina	Cães e gatos: 1 mg/kg, IM, IV Suínos: 1 mg/kg, IM, IV Equinos: 0,5 a 1 mg/kg, IM Ruminantes: 0,3 a 0,5 mg/kg, IV; 1 mg/kg, IM	Neozine®[H]
Derivados butirofenônicos		
Azaperona	Suínos: 2 a 8 mg/kg, IM	Destress Injetável®,[V] Des-Vet®,[V] Suicalm®[V]
Droperidol	Cães e gatos: 0,5 a 2 mg/kg, IV; 2 a 3 mg/kg, IM Suínos: 0,1 a 0,4 mg/kg, IM	Inoval®,[H]* Nilperidol®[H]*

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; VO: via oral. *Associação com fentanila. [H]Linha humana. [V]Linha veterinária.

Tranquilizantes menores

São denominados também: ansiolíticos, calmantes, psico-harmonizantes, psicossedativos, estabilizadores emocionais e tranquilizantes.

O emprego de drogas com a finalidade de reduzir a ansiedade é há muito conhecido pela humanidade. De fato, o álcool etílico (etanol) e o ópio são exemplos de drogas com efeito ansiolítico. No final do século 19 e início do 20, surgiram os brometos e, dentre os barbitúricos, o fenobarbital, que foram usados com esta finalidade. A história recente dos ansiolíticos inicia-se com o surgimento do primeiro derivado propanodiol, a mefenesina, que foi empregada como miorrelaxante e tranquilizante muito antes da clorpromazina e da reserpina. Por causa de seu efeito fugaz e do pequeno índice terapêutico, a mefenesina foi substituída em meados de 1950 por outro derivado propanodiol, o meprobamato. Nas décadas de 1950 e 1960 surgiram os derivados benzodiazepínicos, que se tornaram bastante populares. Outros ansiolíticos têm surgido e dentre eles destaca-se a buspirona.

Classificação

Os ansiolíticos em uso atualmente podem ser agrupados, conforme sua estrutura química, em:

- Benzodiazepínicos (diazepam, clordiazepóxido etc.)

- Buspirona
- Bloqueadores beta-adrenérgicos (propranolol, oxprenolol)
- Propanodiólicos (meprobamato, carisoprodol, clormezazona).

Destes, em Medicina Veterinária, são usados principalmente os benzodiazepínicos e, mais recentemente, a buspirona e os betabloqueadores adrenérgicos. Os propanodiólicos são empregados na espécie humana visando a outros efeitos, além do uso como ansiolítico, como, por exemplo, descontraturantes da musculatura esquelética.

Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos possuem efeitos ansiolítico-tranquilizante, hipnótico-sedativo, anticonvulsivante, miorrelaxante, e induzem amnésia e alterações psicomotoras. Todos os benzodiazepínicos induzem esses efeitos em maior ou menor grau, sendo a indicação clínica baseada na relação entre as intensidades relativas desses vários efeitos. Assim, por exemplo, alguns são mais empregados visando ao efeito ansiolítico-tranquilizante e outros como hipnóticos na pré-anestesia.

Farmacocinética

Os benzodiazepínicos apresentam diferenças no início, na intensidade e na duração dos seus efeitos, as quais são atribuídas, na maioria das vezes, às suas propriedades farmacocinéticas. Todos têm alta lipossolubilidade e são rapidamente absorvidos pelas diferentes vias de administração. O diazepam e o clorazepato são rapidamente absorvidos pelo trato gastrintestinal, com rápido início de ação, enquanto o lorazepam e o clordiazepóxido têm absorção e início de ação intermediário. Pela via intramuscular, a velocidade de absorção é influenciada por outros fatores; por exemplo, o diazepam e o clordiazepóxido apresentam absorção lenta e errática, com picos de concentração plasmática inferiores aos obtidos após administração oral, possivelmente devido à formação de precipitados no local da injeção. Já a absorção do lorazepam por via intramuscular é mais rápida e completa; o midazolam, por ser hidrossolúvel, é rapidamente absorvido e bem tolerado, não causando irritação no local da injeção.

Os benzodiazepínicos mais apropriados para o uso como ansiolíticos e anticonvulsivantes são aqueles que atingem o pico plasmático mais lentamente, com declínio gradual da concentração, enquanto os mais indicados como indutores do sono são os lipossolúveis, devido a seu rápido início de ação.

A distribuição dos benzodiazepínicos é ampla por todo o organismo; eles atravessam a barreira hematencefálica e alcançam concentrações fetais semelhantes às maternas, bem como são eliminados pelo leite materno. Ligam-se intensamente às proteínas plasmáticas.

As reações de biotransformação dos benzodiazepínicos são a dealquilação e a hidroxilação, com posterior conjugação glicurônica, realizadas no microssoma hepático. Existem, entretanto, diferenças importantes entre os diferentes benzodiazepínicos devido ao aparecimento de metabólitos ativos (Quadro 14.2), comuns a vários deles, que prolongam a duração dos efeitos (Figura 14.2). A eliminação faz-se fundamentalmente pela urina em forma de metabólitos conjugados com o ácido glicurônico, portanto inativos.

Efeitos terapêuticos

No SNC, os benzodiazepínicos agem fundamentalmente sobre o sistema límbico (septo, hipocampo, amígdala, formação reticular) e também reduzem a atividade funcional do hipotálamo e córtex.

Foram descritas inúmeras modificações bioquímicas e eletrofisiológicas produzidas pelos benzodiazepínicos em várias regiões do SNC. Estudos de fixação estereoespecífica em membranas neuronais identificaram moléculas que podem ser consideradas farmacologicamente como receptores benzodiazepínicos. Como os benzodiazepínicos são moléculas artificiais obtidas por síntese laboratorial, supõe-se que devam existir substâncias endógenas capazes de atuar fisiologicamente nos mesmos locais. Portanto, agentes tranquilizantes ou ansiogênicos endógenos, com ações respectivamente como agonista ou antagonista, devem existir no organismo animal para a regulação da ansiedade normal ou patológica.

Os benzodiazepínicos atuam em receptores do ácido γ-aminobutírico (GABA) no cérebro. O GABA é o

principal transmissor inibitório do SNC, existindo em quase todas as regiões do encéfalo, embora em concentrações variáveis. Há três tipos de receptores GABAérgicos: $GABA_A$, $GABA_B$ e $GABA_C$. Os receptores $GABA_A$ e $GABA_C$ são receptores ionotrópicos, e o receptor $GABA_B$ é metabotrópico, isto é, é um receptor ligado a uma proteína G, o qual abre canais iônicos através de segundos mensageiros. Os receptores $GABA_A$ e $GABA_C$ estão acoplados aos canais de cloro, cuja abertura reduz a excitabilidade da membrana neuronal. Os receptores $GABA_C$ têm distribuição mais localizada, estando mais concentrados na retina.

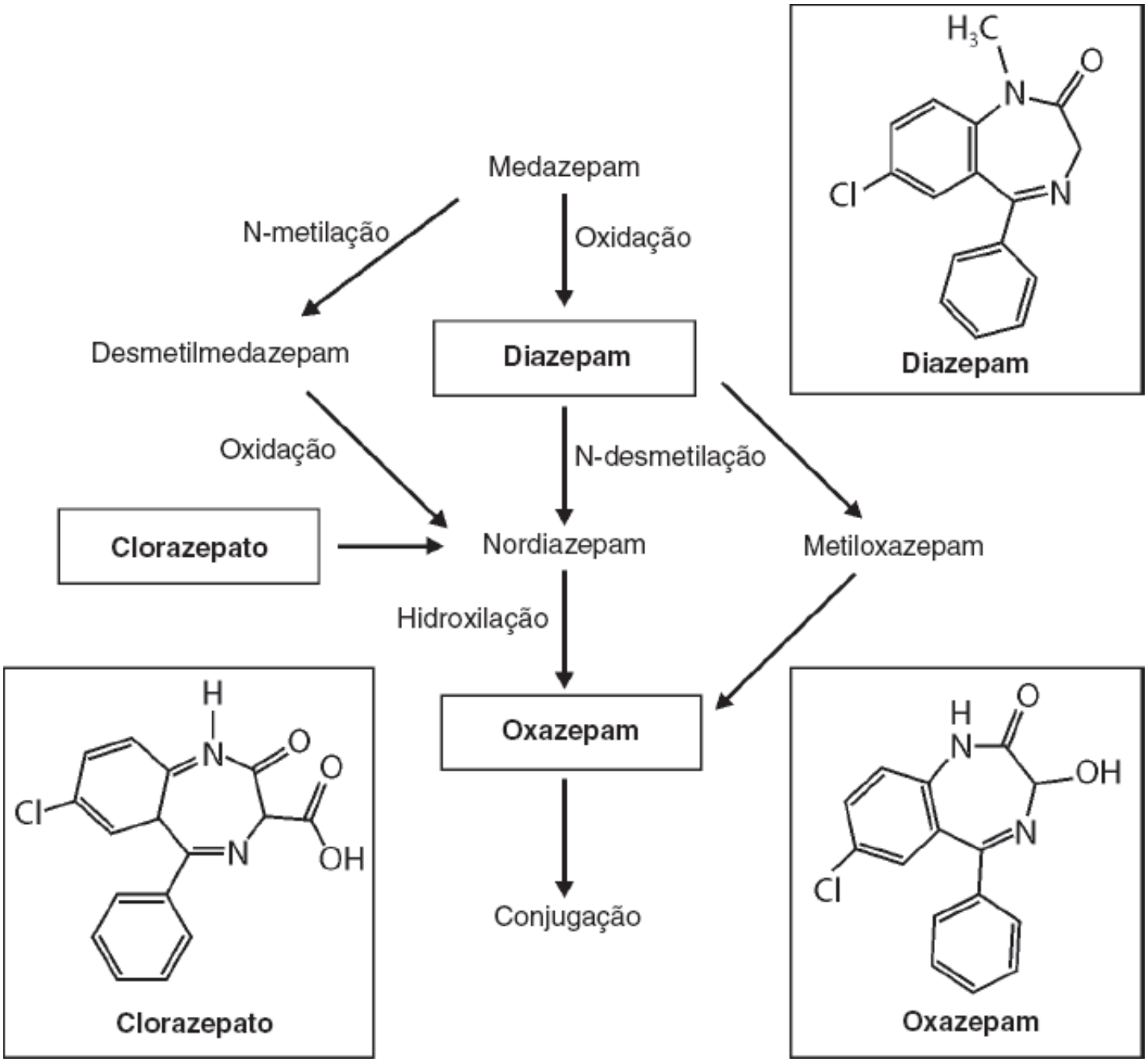
Os benzodiazepínicos são considerados agonistas dos receptores $GABA_A$, assim com os barbitúricos, o etanol, o mucimol, entre outros; são antagonistas desses receptores o flumazenil, a bicuculina e a picrotoxina. Os agonistas de receptores $GABA_B$ são o baclofeno e o γ-hidroxibutirato (GHB, uma droga de abuso); o faclofeno é um antagonista desses receptores.

QUADRO 14.2 Meia-vida, presença de metabólito ativo e dose dos benzodiazepínicos mais usados em Medicina Veterinária.

Benzodiazepínico	Meia-vida (h)	Nº de metabólito ativo (meia-vida em horas)	Dose	Especialidades farmacêuticas
Alprazolam	11 a 16	0	Cão: 0,01 a 0,1 mg/kg, VO (ansiedade) Gato: 0,125 a 0,25 mg, VO, a cada 12 h; ou 0,0125 a 0,025 mg/kg, VO, a cada 12 h (ansiedade)	Frontal®, Tranquinal®, Apraz®
Clonazepam	18 a 50	0	Cão: 0,05 a 0,2 mg/kg, IV; ou 0,5 mg/kg, VO, 2 vezes/dia (medicação adjuvante no tratamento de convulsões)	Rivotril®, Clonotril®, Uni-Clonazepax®, Clopan®
Clorazepato[LA]	–*	2 (5 a 100)	Cão: 0,5 mg/kg, VO, 2 ou 3 vezes/dia (medicação adjuvante no tratamento de convulsões)	Tranxilene®
Diazepam[LA]	20 a 70	3 (5 a 100)	Cão: 0,2 a 0,6 mg/kg, IV (sedação); 1 a 4 mg/kg, VO, dividido 3 a 4 vezes/dia (convulsão); 0,1 mg/kg, IV (pré-anestesia) Gato: 0,5 a 1 mg/kg, VO, diariamente (convulsão) Bovino: 0,4 mg/kg, IV (sedação); 0,5 a 1,5 mg/kg, IM, IV (convulsão) Cavalo: 25 a 50 mg, IV (convulsão) Suíno: 0,5 a 1 mg/kg, IM (tranquilização); 0,5 a 1,5 mg/kg, IM, IV (convulsão)	Valium®, Diempax®, Compaz®, Kiatrium®, Episol®[V]
Flurazepam[LA]	2,3	2 (2 a 100)	Cão: 0,2 a 0,4 mg/kg, VO, por 4 a 7 dias (alteração no parâmetro de sono devido à ansiedade); 0,5 mg/kg, VO, a cada 12 a 24 h (estimulante do apetite) Gato: 0,2 a 0,4 mg/kg ,VO, por 4 a 7 dias (alteração no parâmetro de sono devido à ansiedade); 0,2 mg/kg, VO, a cada 12 a 24 h (estimulante do apetite)	Dalmadorm®
Lorazepam	10 a 20	0	Cão: 0,02 a 0,1 mg/kg, VO, a cada 8 a 24 h (ansiedade, fobias, medo e aversão a outros cães)	Lorax®, Sedacalm®

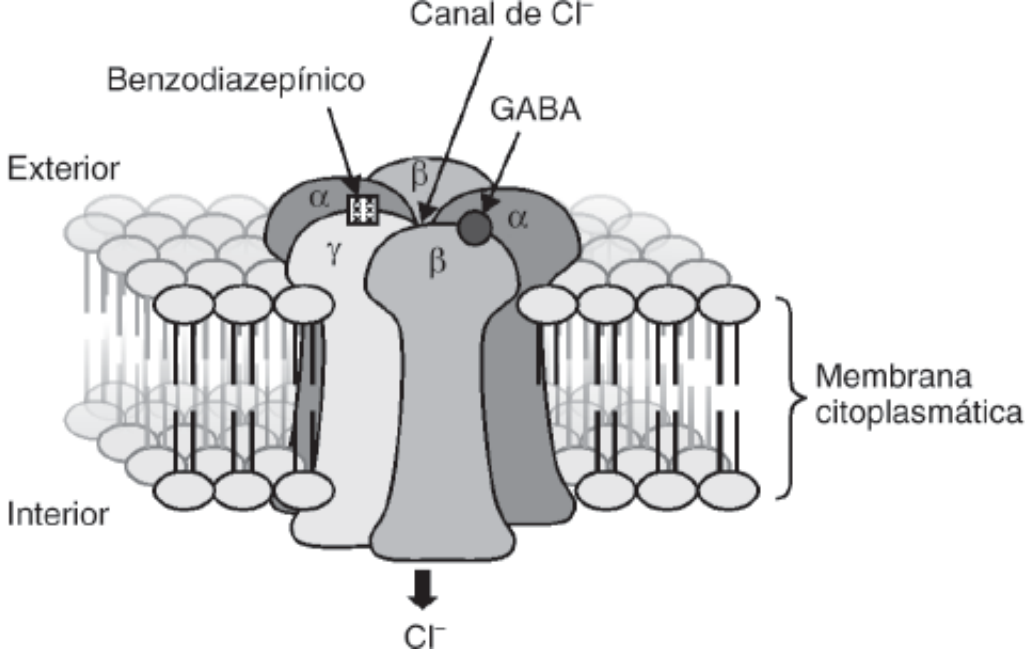
Midazolam	1 a 5	2 (1 a 5)	Cão e gato: 0,06 a 0,22 mg/kg, IM, IV (pré-anestesia) Cavalo: 0,01 a 0,04 mg/kg, IV (pré-anestesia)	Dormonid®, Dormire®, Dormium®, Induson®

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; VO: via oral. [LA]Considerado de meia-vida longa devido à formação de metabólito ativo que prolonga o efeito farmacológico. *O clorazepato é hidrolisado no estômago na sua forma ativa, o desmetildiazepam, que tem meia-vida de 30 a 100 h. [V]Produto veterinário: associação com fenitoína.



■ **Figura 14.2** Biotransformação e estrutura química de alguns benzodiazepínicos. Note que a biotransformação do diazepam e do clorazepato dá origem ao oxazepam. Esses três benzodiazepínicos encontram-se disponíveis no mercado.

O receptor $GABA_A$ é constituído de cinco subunidades simetricamente dispostas, formando um poro central de condução do ânion cloreto (Figura 14.3). Os benzodiazepínicos ligam-se em locais distintos daqueles do GABA sobre oreceptor $GABA_A$; enquanto locais de ligação do GABA estão situados entre as subunidades α e β, os dos benzodiazepínicos estão situados entre as subunidades α e γ. Os benzodiazepínicos, ao se ligarem ao receptor do $GABA_A$, abrem o canal de cloreto. A entrada do íon para dentro do neurônio promove a hiperpolarização da membrana pós-sináptica, impedindo a passagem do estímulo nervoso.



■ **Figura 14.3** Receptor do ácido γ-aminobutírico do tipo A ($GABA_A$), mostrando suas cinco subunidades (duas α, duas β e uma γ). O local de ligação do GABA está situado entre as subunidades α e β, e o local de ligação dos benzodiazepínicos está entre as subunidades α e γ.

Foram demonstrados quatro efeitos principais dos benzodiazepínicos, podendo haver predominância de um ou mais deles:

- **Efeito miorrelaxante**: ocorre sobre a musculatura esquelética e é consequência da atuação depressora sobre os reflexos supraespinais, responsáveis pelo tônus muscular e por bloqueio da transmissão no nível de neurônios intercalares. Agindo, também, sobre a formação reticular, inibem os influxos hipertônicos através do sistema gama medular
- **Efeito ansiolítico**: ocorre em consequência da atuação no sistema reticular ativador que mantém o estado de alerta, no sistema límbico responsável pelo conteúdo evocador de ansiedade e no hipotálamo que organiza as respostas fisiológicas (manifestações vegetativas) à ansiedade. Há redução do comportamento agressivo, quer aquele espontâneo, quer induzido
- **Efeito sedativo/hipnótico**: alguns benzodiazepínicos produzem hipnose importante devido à sua atuação na formação reticular e no sistema límbico, diretamente relacionado com o ciclo vigília-sono
- **Efeito anticonvulsivante**: evitam as convulsões induzidas quimicamente (por estricnina, pentilenotetrazol etc.) ou por lesões corticais.

Efeitos colaterais e tóxicos

Os benzodiazepínicos apresentam escassa incidência de efeitos colaterais e, em particular, os transtornos do tipo extrapiramidal ou do sistema nervoso vegetativo, como aqueles que ocorrem com o uso dos antipsicóticos, são excepcionais.

Os efeitos indesejáveis mais comuns são as ataxias e em alguns casos descreveu-se o aparecimento de excitação paradoxal, provavelmente devido à desinibição, como aquela produzida pelo etanol, da agressividade ou hostilidade latentes. Em especial, o diazepam afeta severamente a percepção, podendo propiciar, por exemplo, quedas em gatos. Ainda, nesta espécie é relatada hiperatividade paradoxal em algumas raças, aumento de vocalização e aumento de comportamento predatório. O aparecimento da amnésia foi constatado com o uso de alguns destes medicamentos, sendo este efeito benéfico quando se considera seu uso como medicação pré-anestésica. Por outro lado, este efeito pode mascarar certos comportamentos aprendidos.

O médico-veterinário deve lembrar-se de que, embora os benzodiazepínicos promovam relaxamento muscular, os animais são ainda capazes de responder de maneira agressiva, por exemplo, mordendo, quando se sentirem ameaçados.

O diazepam, em particular, produz em felinos um quadro de necrose hepática idiopática, cuja causa é ainda desconhecida. Esta alteração é observada em gatos que recebem prolongadamente baixas doses do benzodiazepínico (administração por 7 dias ou mais) e, embora não tenha alta incidência, geralmente todos os animais acometidos vêm a óbito.

Atualmente estão em discussão os possíveis efeitos teratogênico e carcinogênico dos benzodiazepínicos. Na espécie humana, a ingestão materna de clordiazepóxido ou diazepam foi associada ao aparecimento de fenda palatina. Portanto, deve-se evitar o emprego de benzodiazepínicos em animais destinados à reprodução.

Ainda, deve ser destacado que os benzodiazepínicos causam aumento do apetite (ver *Capítulo 32*) e, dependendo da situação, esse efeito pode ser considerado indesejável.

Antagonista. Embora os benzodiazepínicos tenham alta margem de segurança, em algumas situações os animais podem ficar expostos a doses elevadas; nestes casos, recomenda-se a utilização de flumazenil, um antagonista de receptores dos benzodiazepínicos (Lanexat®, Flumazen®), descoberto em 1981. Recomenda-se, em cães e gatos, flumazenil na dose de 0,1 mg/kg por via intravenosa.

Usos, posologia e especialidades farmacêuticas

Os benzodiazepínicos em Medicina Veterinária são usados, tanto em cães como em gatos, para reduzir a ansiedade geral, bem como medos e fobias, sem que haja alteração de outros comportamentos. Estes medicamentos, no entanto, não são aqueles de escolha para reduzir a agressividade (para detalhes, ver *Capítulo 16*).

Os benzodiazepínicos, particularmente o diazepam, são a primeira opção para tratamento de emergência nas diferentes espécies animais em *status epilepticus* (ver *Capítulo 13*), mesmo em cães, nos quais este benzodiazepínico apresenta meia-vida muito curta. Os benzodiazepínicos são também empregados para promover miorrelaxamento de ação central, e, associados ou não, aos tranquilizantes maiores, são usados na pré-anestesia. Encontra-se, ainda, disponível no mercado nacional para uso em Medicina Veterinária, o zolazepam associado ao anestésico dissociativo tiletamina, sendo comercializado com os nomes de Zoletil® e Telazol®.

Quando o emprego do benzodiazepínico é prolongado e a terapia com estes medicamentos não é mais requerida, recomenda-se a retirada gradual, reduzindo-se a dose diariamente, em um total de 10 a 25% por semana.

O Quadro 14.2 mostra a posologia de alguns benzodiazepínicos utilizados em Medicina Veterinária. Há vários outros, porém as doses ainda não foram estabelecidas para animais, como: bromazepam (Lexotan®, Somalium®), clordiazepóxido (Limbitrol®, associação com amitriptilina), estazolam (Noctal®), flunitrazepam (Rohypnol®) etc.

Buspirona

A buspirona é uma azapirona (azaspirona, azaperona ou azaspirodecanodiona), sendo a única representante desse grupo comercializada no Brasil. Em seres humanos, a buspirona é empregada no tratamento da ansiedade. A vantagem da buspirona em relação aos benzodiazepínicos inclui a ausência de efeito sedativo e a sua grande margem de segurança. Por outro lado, a buspirona deve ser administrada por no mínimo 1 a 2 semanas para se verificarem os efeitos benéficos.

A buspirona é rapidamente absorvida por via oral, mas sofre extensa biotransformação devido ao efeito de primeira passagem, por processos de hidroxilação e dealquilação, formando, assim, diversos metabólitos ativos.

O exato mecanismo de ação da buspirona ainda não é totalmente conhecido, no entanto, acredita-se que seu efeito ansiolítico seja devido a sua atuação como agonista parcial em receptores serotoninérgicos, com grande afinidade aos receptores 5-HT_{1A}: nos receptores pré-sinápticos somatodendríticos (autorreceptores) diminui a frequência de disparos do neurônio serotoninérgico pré-sináptico e nos receptores pós-sinápticos compete com a serotonina por esses receptores e, consequentemente, reduz sua ação. Além disto, este medicamento também atua em receptores dopaminérgicos (antagonista D_2), mas acredita-se que este fato não contribua para o efeito ansiolítico deste medicamento. A buspirona não atua diretamente em receptores GABAérgicos, no entanto, potencializa a ligação de benzodiazepínicos no seu receptor.

Quanto aos efeitos adversos, tem sido descritos, em seres humanos, bradicardia/taquicardia, irritação, distúrbios gastrintestinais, comportamento estereotipado e cansaço.

Em Medicina Veterinária, a buspirona vem sendo empregada principalmente em felinos, em quadros de ansiedade, como no tratamento do comportamento de urinar inapropriado (aspersão de urina e marcação de território) e também em quadros de agressividade entre felinos. Em cães, pode ser utilizado para o controle de agressividade e da ansiedade.

A dose de buspirona (Ansitec®, Buspar®) indicada para cães é de 1 a 2 mg/kg, VO, a cada 8 a 12 h; para felinos, recomenda-se administrar 0,5 a 1 mg/kg, VO, a cada 8 a 24 h.

Bloqueadores beta-adrenérgicos

O mecanismo de ação dos betabloqueadores é descrito em detalhes no *Capítulo 7*. A utilização destes medicamentos, particularmente o propranolol (Cardix®, Propramed®; e como cloridrato de propranolol, Inderal®, além de diversos medicamentos genéricos) e o pindolol (Viskaldix®, Visken®), se refere ao bloqueio de alguns efeitos produzidos pela norepinefrina, neurotransmissor que é liberado em situações de medo ou de ansiedade. Assim, estes betabloqueadores são utilizados em seres humanos para diminuir algumas manifestações de medo e/ou ansiedade, como tremores, agitação, taquicardia e alterações do trato gastrintestinal. Em animais, estes medicamentos vêm sendo empregados em situações de fobia ao barulho. Além deste efeito, os bloqueadores beta-adrenérgicos, principalmente o pindolol, são utilizados em cães que apresentam comportamento agressivo, uma vez que esta substância bloqueia receptores serotoninérgicos.

A dose recomendada de propranolol para cães é de 5 a 40 mg/kg, por via oral, a cada 8 h; para felinos a dose é de 0,2 a 1 mg/kg, também por via oral, a cada 8 h. Em relação ao pindolol, indica-se a dose de 0,125 a 0,25 mg/kg, por via oral, a cada 12 h; não havendo dose deste betabloqueador indicada para gatos.

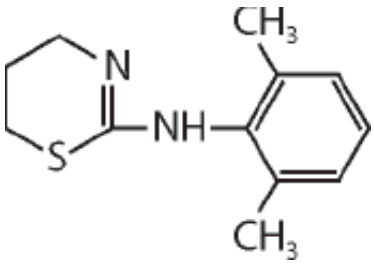
AGONISTAS DE α_2-ADRENORRECEPTORES

Os agonistas de receptores α_2-adrenérgicos são: xilazina (Figura 14.4), detomidina, medetomidina, dexmedetomidina (enantiômero dextrógiro da medetomidina) e romifidina; são mais comumente empregados nas espécies canina, felina e equina. A xilazina, um medicamento com propriedades tranquilizante, relaxante muscular de ação central e analgésica, foi sintetizada na Alemanha em 1962. É o membro mais antigo desta classe de medicamentos usados em Medicina Veterinária. Os efeitos destes medicamentos são consequência de sua atuação como agonistas em α_2-adrenorreceptores tanto centrais como periféricos e, portanto, apresentam efeitos farmacológicos qualitativamente similares. Os α_2-agonistas podem ser classificados como sedativos hipnóticos, possuindo adicionalmente propriedades analgésicas e relaxantes musculares.

Farmacocinética

Dentre os componentes desta classe de medicamento, têm sido mais amplamente estudadas as características farmacocinéticas da xilazina. Após a administração pelas vias parenterais, a xilazina é rapidamente distribuída pelos vários tecidos, em particular o SNC, e biotransformada. Os ruminantes são mais sensíveis aos efeitos da xilazina e especula-se que isto seja consequência da atividade de um ou mais metabólitos ativos formados por estas espécies animais. A principal via de eliminação é a renal.

Em função da similaridade da estrutura química da xilazina com aquela da lidocaína, especula-se a respeito do possível efeito anestésico local produzido pela xilazina.



■ **Figura 14.4** Estrutura química da xilazina.

Efeitos terapêuticos e colaterais

Xilazina, detomidina, medetomidina, dexmedetomidina e romifidina são agonistas de receptores α_2-adrenérgicos localizados pré-sinapticamente, os quais, quando estimulados, impedem a liberação de norepinefrina através da inibição do influxo de íons Ca^{++} na membrana neuronal. A estimulação destes receptores no SNC promove efeito hipotensor e tranquilizante; este último é resultado da diminuição da atividade da projeção noradrenérgica ascendente da formação reticular. A participação da norepinefrina na modulação da dor é mais complexa, pois envolve outros neurotransmissores, como a serotonina e endorfinas; sabe-se que a norepinefrina inibe neurônios nociceptivos espinais, porém a origem anatômica da projeção noradrenérgica descendente ainda não foi estabelecida.

Os α_2-adrenorreceptores centrais são similares aos periféricos, porém na musculatura lisa vascular estes receptores têm localização pós-sináptica e, quando estimulados, promovem vasoconstrição.

Os efeitos sobre o SNC observados quando da administração dos agonistas de α_2-adrenorreceptores são: sedação, hipnose, relaxamento muscular, ataxia, analgesia, depressão do centro vasomotor e aumento tanto do tônus vagal como da atividade dos barorreceptores. Os efeitos periféricos são caracterizados por: bradicardia; bloqueio cardíaco de segundo grau; inicialmente aumento transitório da pressão arterial, seguido de queda moderada; aumento da pressão venosa central; redução da frequência respiratória e do volume corrente; relaxamento da musculatura do trato respiratório superior.

Outros efeitos dos agonistas de adrenorreceptores incluem: diminuição da secreção de hormônio antidiurético e consequente diurese aumentada; hiperglicemia; hipoinsulinemia; tanto aumento como diminuição da motilidade gastrintestinal; aumento da resistência vascular e do consumo de oxigênio do trato gastrintestinal; efeito ocitócico em bovinos, porém não em éguas prenhes; salivação; piloereção, transpiração, prolapso peniano, tremor muscular leve e abaixamento da cabeça em equinos.

A xilazina exerce excelente efeito analgésico visceral, no entanto, deve-se considerar que o efeito analgésico tem duração de até 20 min após a aministração de xilazina ou detomidina, enquanto o efeito sedativo é observado por maior período de tempo. Este fato tem relevância, pois ao se administrarem estes medicamentos, após um determinado período de tempo, o animal pode sentir dor, porém, devido aos efeitos sedativos e hipnóticos, este não consegue responder ao estímulo doloroso.

Antagonistas. Ioimbina (Yomax®, Libiplus®, Tonoklen®), tolazolina, atipamezol (Antisedan®, produto veterinário, para uso em cães e gatos)) e piperoxam são antagonistas de α_2-adrenorreceptores que podem ser empregados em situações nas quais usou-se dose excessiva ou quando da ocorrência de complicações após a administração de doses adequadas dos agonistas de α_2-adrenorreceptores. Alguns clínicos utilizam esses antagonistas até mesmo para obter uma recuperação mais rápida do animal.

Usos, posologia e especialidades farmacêuticas

Os agonistas de α_2-adrenorreceptores são usados para a contenção de animais, promoção de analgesia e de miorrelaxamento de ação central e como agente pré-anestésico. Estes medicamentos potencializam os efeitos dos anestésicos de maneira mais eficiente que os tranquilizantes maiores (neurolépticos); podem ser usados isoladamente ou associados a outros medicamentos pré-anestésicos, a fim de reduzir seus efeitos colaterais, como, por exemplo, com os tranquilizantes maiores (acepromazina) e, ainda, na neuroleptoanalgesia.

Os agonistas de α_2-adrenorreceptores diferem entre si na potência e duração dos efeitos. O início dos efeitos após a administração por via intravenosa é quase imediato (1 a 3 min), enquanto o início é de 3 a 5 min após a administração por via intramuscular. O pico do efeito sedativo ocorre aproximadamente 15 min após a administração. A intensidade e a duração dos efeitos são dose-dependentes; de modo geral, a duração dos efeitos da xilazina varia de 30 a 60 min e da detomidina de 60 a 150 min. A medetomidina e a dexmedetomidina tem sido indicada para cães e gatos, sendo a primeira cerca de 20 vezes mais potente que a xilazina. A romifidina é indicada para equinos; nesta espécie animal produz menos ataxia que os demais agonistas de α_2-adrenorreceptores e a duração dos efeitos é maior (de 40 a 80 min). O Quadro 14.3 mostra as especialidades

farmacêuticas e posologia desses medicamentos.

RELAXANTES MUSCULARES DE AÇÃO CENTRAL

Os relaxantes musculares podem ser de ação periférica (estudados no *Capítulo 8*) ou de ação central. Este último grupo determina relaxamento muscular transitório e reversível, sem deprimir a condução nervosa em nível periférico, a transmissão neuromuscular, a excitabilidade ou a contratilidade muscular. São utilizados no tratamento do espasmo da musculatura, que se caracteriza por aumento nos reflexos de extensão e dolorosos espasmos de músculos flexores. São várias as condições clínicas nas quais se verifica este quadro, tais como no tétano, na intoxicação por estricnina, nas miosites, em entorse ou estiramento de ligamentos e, até mesmo, na ansiedade. Esse grupo de medicamentos também pode ser usado como medicação pré-anestésica, particularmente a guaifenesina.

QUADRO 14.3 Dose dos agonistas de α_2-adrenorreceptores.

Agonista de α_2-adrenorreceptores	Dose	Produtos veterinários
Xilazina	Equinos: 0,5 a 1,1 mg/kg, IV; 1 a 2 mg/kg, IM Bovinos: 0,03 a 0,1 mg/kg, IV; 0,1 a 0,2 mg/kg, IM Ovinos: 0,05 a 0,1 mg/kg, IV; 0,1 a 0,3 mg/kg, IM Caprinos: 0,01 a 0,5 mg/kg, IV; 0,05 a 0,5 mg/kg, IM Suínos: 2 a 3 mg/kg, IM Cães e gatos: 0,5 a 1 mg/kg, IV; 1 a 3 mg/kg, IM	Rompun®, Anasedan®, Dopaser®, Dorcipec®, Virbaxyl®, Kensol®, Sedazine®, Sedomin®
Detomidina	Equinos: 0,01 a 0,04 mg/kg, IV; 0,04 a 0,08 mg/kg, IM Bovinos: 0,03 a 0,06 mg/kg, IV	Domosedan®, Eqdomin®, Dormiun V®
Medetomidina	Cães: 0,03 a 0,04 mg/kg, IM Gatos: 0,08 a 0,11 mg/kg, IM	Medetor®*
Dexmedetomidina	Cães: 375 µg/m^2, IV; 500 µg/m^2, IM Gatos: 40 µg/kg, IM	Dexdomitor®
Romifidina	Equinos: 0,04 a 0,1 mg/kg, IV Cães: 40 a 120 µg/kg, IV, IM, SC Gatos: 200 a 400 µg/kg, IM, IV	Sedivet®*

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea; VO: via oral. *Produto comercial não disponível no Brasil.

Para que se possa melhor entender o mecanismo de ação destes medicamentos é necessário conhecer o funcionamento das estruturas envolvidas com a espasticidade e controle reflexo do movimento no nível da medula espinal e periferia.

Bases anatomofisiológicas do arco reflexo

O fuso muscular é uma estrutura fusiforme sensorial complexa dentro do músculo que serve para sinalizar alterações de extensão muscular. Sua terminação sensorial primária (terminação distal de fibras nervosas

aferentes mielinizadas) está envolta por fibras musculares muito pequenas. Estas fibras musculares são denominadas fibras musculares intrafusais, para diferenciá-las das fibras extrafusais, que estão fora do fuso e cuja estimulação produz a contração da musculatura (Figura 14.5).

Como o fuso muscular encontra-se em paralelo com as fibras extrafusais, o alongamento da massa muscular, como um todo, é acompanhado por um estiramento do fuso muscular, produzindo impulsos nervosos, os quais são conduzidos por neurônios aferentes (Ia) até a medula espinal. O Ia, no nível da medula, faz sinapses com motoneurônios α e γ, os quais, por sua vez, fazem sinapse com as células de Renshaw e com as células internunciais. As fibras eferentes motoras liberam acetilcolina (ACh) em suas junções neuromusculares, nas fibras intrafusais, exatamente como as fibras dos motoneurônios α fazem nas fibras extrafusais. Toda vez que ocorrer relaxamentode fibras musculares intrafusais, isto acarretará a geração de um potencial de ação, fazendo com que os motoneurônios α e γ contraiam as fibras musculares. O tônus muscular é a consequência da descarga sucessiva e reiterada dos motoneurônios α, sendo o funcionamento destes regulado pela atividade do sistema de motoneurônios do tipo γ, os quais regulam e sensibilizam a resposta do reflexo miotático (Figura 14.5).

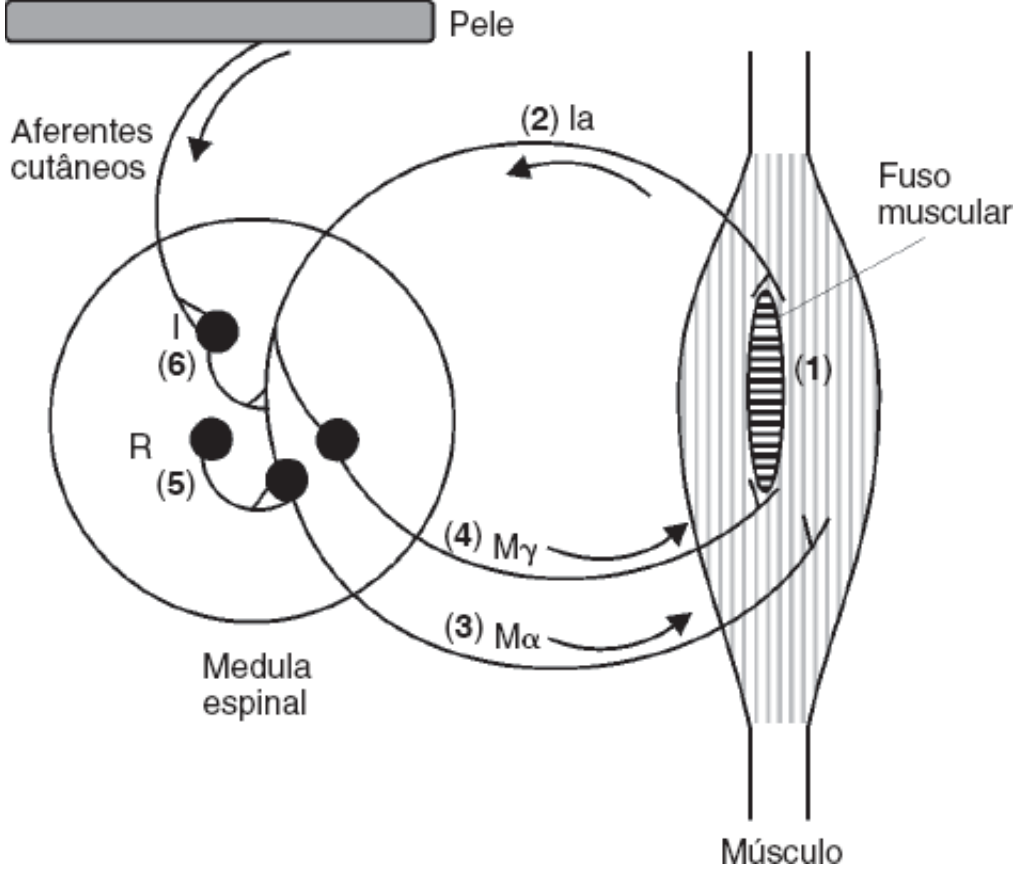
Os motoneurônios a fazem ainda sinapse, no nível da medula, com fibras descendentes, colinérgicas e dopaminérgicas, e esses dois sistemas promovem efeitos contrários e equilíbrio de efeitos em estado normal. Assim, o predomínio de transmissão colinérgica produz hipertonia e rigidez muscular, ao passo que a dopamina desempenha papel inibidor dos motoneurônios α, levando, consequentemente, ao relaxamento da musculatura.

Miorrelaxantes de ação central

Guaifenesina

A guaifenesina (guaiacolato de glicerila, éter glicerila guaiacol – comercializado apenas em outros países, com o nome de Gecolate™) é um eficaz relaxante muscular, comumente utilizado com esta finalidade em equinos e, com menos frequência, em cães, bovinos e suínos. Seu mecanismo de ação não está completamente elucidado; acredita-se que a guaifenesina atue como agonista glicinérgico. Este neurotransmissor é encontrado no tronco cerebral e na medula espinal (células de Renshaw), promovendo hiperpolarização pós-sináptica nos motoneurônios.

Os primeiros músculos nos quais se observa o relaxamento são aqueles dos membros, ao contrário dos respiratórios, que, em geral, não são afetados. Assim, opostamente aos bloqueadores musculares periféricos, a guaifenesina não causa relaxamento do diafragma, podendo, por isso, ser utilizada sem a necessidade de respiração artificial. Este relaxante muscular possui também, como vantagem, leve efeito analgésico e sedativo; assim, a guaifenesina potencializa o efeito de medicação pré-anestesia ou anestésica.



■ **Figura 14.5** Esquema do arco reflexo: (**1**) fuso muscular; (**2**) neurônio aferente; (**3**) motoneurônio α; (**4**) motoneurônio γ; (**5**) célula de Renshaw; (**6**) célula internuncial.

A guaifenesina é administrada preferencialmente por via intravenosa, podendo também ser administrada por via oral. Normalmente este medicamento é associado, em concentração a 5%, à solução estéril de dextrose a 5% e administrado através de um cateter de grosso calibre (12 a 14 G). A solução de guaifenesina é estável; entretanto, pode ocorrer precipitação, recomendando-se, assim, que a solução seja preparada em dextrose aquecida, imediatamente antes do uso.

O fígado é o principal sítio de biotransformação da guaifenesina, onde sofre dealquilação, formando catecol, e a seguir sendo conjugado a substâncias mais polares.

Diferentemente do que ocorre com os bloqueadores neuromusculares, a guaifenesina atravessa a barreira placentária, podendo promover depressão de movimentos fetais. Portanto, embora possa ser empregada em gestantes, deve-se ter cuidado ao se administrar este medicamento em animais prenhes.

As principais indicações para o uso da guaifenesina, em equinos, são na pré-medicação anestésica, no tratamento de tétano, na intoxicação por estricnina, na contenção química e ainda em manobras obstétricas. O Quadro 14.4 apresenta a posologia da guaifenesina para diferentes espécies animais.

A guaifenesina apresenta ampla margem de segurança, ocasionando mínima depressão respiratória com as doses preconizadas. O uso de soluções concentradas de guaifenesina pode causar hemólise intravascular, sendo a extensão da hemólise proporcional à concentração do medicamento usado e não propriamente à dose total empregada. Desta maneira, o fator limitante para o uso de guaifenesina, em animais de pequeno porte, é o grande volume de solução que deverá ser infundido.

O principal efeito tóxico da administração de doses elevadas de guaifenesina é o aparecimento de violentos espasmos de músculos extensores, seguindo-se um estágio semelhante à anestesia. A morte ocorre por parada cardíaca, precedida ou não por parada respiratória.

Metocarbamol

O metocarbamol (comercializado, porém não no Brasil, com os nomes Methocarbamol™, Robaxin-V™) é um eficiente relaxante muscular usado em equinos, cães e gatos, tendo como principal indicação a terapia da dor de

origem muscular esquelética, como na miopatia de esforço, espasmo da musculatura, trauma da medula espinal, inflamação em articulações, nas intoxicações por estricnina e por piretroides e no tétano.

O mecanismo de ação deste medicamento não está perfeitamente elucidado; acredita-se que o relaxamento muscular se faça por ação específica nos neurônios internunciais, promovendo bloqueio prolongado nas vias de reflexos polissinápticos.

A dose e a frequência de administração do metocarbamol dependem da gravidade do processo e da resposta do paciente. Para cães e gatos, em condições moderadas, recomenda-se a administração oral de 44 mg/kg, 3 vezes/dia. Em condições graves, recomenda-se a administração intravenosa do relaxante muscular, na dose de 55 a 220 mg/kg. Em equinos, somente a IV é utilizada, recomendando-se, para condições moderadas, a dose de 4,4 a 22 mg/kg e, em condições graves, como no tétano, a administração de 22 a 55 mg/kg.

QUADRO 14.4 Dose da guaifenesina, sozinha ou associada, para diferentes espécies animais.

Espécie animal	Finalidade	Dose (mg/kg)	Associações (mg/kg)
Cães	Indução de anestesia Relaxamento da musculatura (no tétano ou intoxicação por estricnina)	44 a 88, IV 110, IV	33 a 88 de guaifenesina + 1,1 de cetamina IV
Equinos	Indução de anestesia	110, IV*	50 de guaifenesina + 2,2 de xilazina + 17 de cetamina IV
Bovinos	Indução de anestesia	66 a 132	44 a 88 de guaifenesina + 0,66 a 1,1 cetamina IV
Suínos	Indução de anestesia	44 a 88	33 a 88 de guaifenesina + 1,1 cetamina IV
Caprinos	Indução de anestesia	66 a 132	33 a 88 de guaifenesina + 1,1 cetamina IV

IV: via intravenosa. *Administrar 1/3 ou 1/2 da dose total até que o animal se deite; deve-se administrar então o restante, observando se não há alterações respiratórias ou cardíacas.

Os principais efeitos colaterais relacionados com as doses elevadas de metocarbamol são salivação excessiva, vômitos, fraqueza muscular e incoordenação motora. Não se recomenda o uso deste medicamento na gestação; também não se indica o uso de metocarbamol injetável em animais com comprometimento renal, pois o produto nesta apresentação contém polietilenoglicol 300, que, em humanos com doença renal prévia, induz ao aumento de acidose e retenção de ureia. A injeção perivascular do metocarbamol pode promover inflamação aguda e necrose.

Benzodiazepínicos | Diazepam

Foram discutidos anteriormente os efeitos miorrelaxantes dos benzodiazepínicos.

Baclofeno

O baclofeno (comercializado com o nome de Lioresal®) é um derivado sintético do GABA, atuando como agonista de receptores $GABA_B$. Propõe-se que seu efeito relaxante muscular se faça em nível medular, atuando nos receptores $GABA_B$, os quais desempenhariam função inibitória pré-sináptica, reduzindo a liberação de neurotransmissores excitatórios de neurônios aferentes da medula espinal.

O baclofeno é tão eficiente quanto o diazepam na produção de miorrelaxamento, entretanto produz menos sedação, sendo este fator limitante para seu uso na pré-anestesia; por isto, em Medicina Veterinária, vem sendo usado, basicamente, no tratamento de retenção urinária em cães. Outro inconveniente, quando da utilização do baclofeno na clínica veterinária, é o fato de estar disponível somente por via oral.

Pouco se conhece sobre seus efeitos colaterais nas diferentes espécies animais domésticas, pois são

escassos os estudos clínicos deste medicamento em animais domésticos. Recomenda-se que, quando houver a descontinuidade de uso do medicamento, deve-se fazê-lo de maneira gradativa, pois alucinações e convulsões foram descritas em humanos após parada abrupta do uso deste relaxante muscular.

BIBLIOGRAFIA

Airton Bagatini, A.; Gomes, C.R.; Masella, M.Z.; Rezer, G. Dexmedetomidina: farmacologia e uso clínico. *Rev Bras Anestesiol*., v. 52, n. 5, p. 606-617, 2002.

Akabas, M.H. $GABA_A$ receptor structure-function studies: a reexamination in light of new acetylcholine receptor structures. *Int Rev Neurobiol.*, v. 62, p. 1-43, 2004.

Allen, D.G.; Pringle, J.K.; Smith, D.A. *Handbook of veterinary drugs*. 2 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.

Allert, J.A.; Adams, R. Pharmacologic considerations in selection of tranquilizers, sedatives and muscle relaxant drugs used in inducing animal restraint. *J Am Vet Med Ass.,* v. 191, p. 1241-1244, 1987.

Andreatini, R.; Boerngen-Lacerda, R.; Zorzetto Filho, D.Z. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. *Rev Bras Psiquiatr.*, v. 23, n. 4, p. 233-242, 2001.

Barnard, E.A.; Skolnick, P.; Olsen, R.W.; Mohler, H.; Sieghart, W.; Biggio, G.; Braestrup, C.; Bateson, A.N.; Langer, S.Z. International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric $acid_A$ receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacol Rev., v.* 50, n. 2, p. 291-313, 1998.

Beaver, B.V. *Comportamento canino. Um guia para veterinários*. São Paulo: Roca; 2001.

Bernik, M.A. *Benzodiazepínicos. Quatro décadas de experiência*. São Paulo: Edusp; 1999.

Bishop, W.J. Glyceryl guaiacolate in equine anaesthesia. *New Z Vet J.,* v. 26, p. 284-285, 1978.

Clarke, K.W. Effects of azaperone on the blood pressure and pulmonary ventilation in pigs. *Vet Rec.,* v. 85, p. 649-51, 1969.

Cloyd, G.D.; Gilbert, D.L. Dose calibration studies of lenperone, a new tranquilizer for dogs, cats, and swine. *Vet Med Small Anim Clin.,* v. 68, p. 344-8, 1973.

Coffman, M.T.; Pedersoli, W.M. Glyceryl guaiacolate as an adjunt to equine anaesthesia. *J Am Vet Med Ass.*, v. 158, p. 1548-1553, 1971.

Curtis, T.M. Human-directed aggression in the cat. *Vet Clin Small Anim*., v. 38, p. 1131-1143, 2008.

Davidoff, R.A. Pharmacology of spasticity. *Neurology*, v. 28, p. 46-51, 1978.

Davis, E.; Wolff, A. Pharmacokinetics and metabolism of glyceryl guaiacolate in ponies. *Am J Vet Res.*, v. 31, p. 369-373, 1970.

Dodman, N.H. Chemical restraint in the horse. *Equine Vet J.,* v. 12, p. 166-170, 1980.

Dodman, N.H.; Waterman, A.E. Paradoxal excitement following the intravenous administration of azaperone in the horse. *Equine Vet J.,* v. 11, n. 1, p. 33-5, 1979.

Elenbaas, J.K. Centrally acting oral skeletal muscle relaxants. *Am J Hosp Pharm.,* v. 37, p. 1313-1323, 1980.

Ferreira, P.B; Santos, IMS.; Freitas, R.M. Aspectos farmacológicos, efeitos anticonvulsivantes e neuroprotetores da buspirona. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*., v. 33, n. 2, p. 171-179, 2012.

Fletcher, H.M. Treatment of spasticity. *Drugs*, v. 22, p. 401-408, 1981.

Funk, K.A. Glyceryl guaiacolate: a centrally acting muscle relaxant. *Equine Vet J.*, v. 2, p. 173-178, 1970.

Govaert, Y; Batjoens, P.; Tsilikas, K.; Degroodt, J.M.; Strebrnik, S. Multirresidue analysis of tranquilizers in meat: confirmatory assays using mass spectrometry. *Analyst*, v. 123, 2507-2512, 1998.

Graeff, F.G. *Drogas psicotrópicas e seu modo de ação*. 2 ed. São Paulo: EPU; 1990.

Grallert, S.R.M.; Tavares, L.C.; Araújo, E.B. Radioligantes para neurorreceptores benzodiazepínicos*. Rev Bras Cienc Farm*., v. 39, n. 3, p. 243-257, 2003.

Gruen, M.E.; Sherman, B.L. Use of trazodone as an adjunctive agent in the treatment of canine anxiety disorders: 56 cases (1995-2007). *J Am Vet Med Assoc.*, v. 233, p. 1912-1907.

Hoge, I. L. Canine aggression toward unfamiliar people and dogs. *Vet Clin Small Anim*., v. 38, p. 1023-1041, 2008.

Hall, L.W.; Clarke, K. W. *Veterinary anaesthesia.* 8 ed. London: Bail-liere Tindall, 1983.

Hollidge, C.J; Lees, P; Serrano, L. Chemical restraining agents in the horse. *Vet Rec.,* v. 101, p. 174, 1977.

Knych, H. K., Stanley, S. D., Seminoff, K. N., McKemie, D. S., Kass, P. H. Pharmacokinetics of methocarbamol and phenylbutazone in exercised Thoroughbred horses. *J Vet Pharmacol Therap*., No prelo, 2016.

Jones, R.S. A review of tranquilization and sedation in large animals. *Vet Rec.,* v. 90, p. 613-17, 1972.

Lacy, C.F.; Armstrong, L.L.; Goldman, M.P.; Lance, L.L. *Drug information handbook.* Hudson: Lexi-Comp; 2000-2001.

Levin, E.D. Feline fear and anxiety. *Vet Clin Small Anim*., v. 38, p. 1065-1079, 2008.

Lindeberg, L.A., ed. Sedative and analgesic effects of detomidine in horses and cattle. *Acta Vet Scand.*, v. 2, n. 1, p. 1-208, 1986. Supplementum 82/Apresentado no International Symposium, Turku, 1986.

Ludin, H.P.; Robert, F. The action of diazepam on human skeletal muscle. *Europ Neurol*., v. 11, p. 345-352, 1974.

Massone, F. *Anestesiologia veterinária*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.

McDowell, F.H. Treatment of spasticity. *Drugs*, v. 22, p. 401-408, 1981.

McGrath, C.J.; Rempel, W.E.; Addis, P.B.; Crimi, A.J. Acepromazine and droperidol inhibition of halothane-induced malignant hyperthermia (porcine stress syndrome) in swine. *Am J Vet Res.,* v. 42, p. 195-8, 1981.

Moreno, R.A.; Moreno, D.H.; Soares, M.B.M. Psicofarmacologia de antidepressivos*. Rev Bras Psiquiatr.*, v. 21, n.1, p. 24-40, 1999.

Muir, W.W. Drugs used to produce standing chemical restraint in horses. *Vet Clin N Am.*, v. 3, p. 17-44, 1981.

Muir, W.W.; Hubbell, J.A.E. Blood pressure response to acetylpromazine and lenperone in halothane anesthetized dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.,* v. 21, p. 285-9, 1985.

Muir, W.W.; Sams, R.A.; Ashcraft, S. Pharmacologic and pharmacokinetic properties of methocarbamol in the horse. *Am J Vet Res*., v. 45, p. 2256-2260, 1984.

Muir, W.W.; Sams, R.A.; Huffman, R.H.; Noonan, J.S. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of diazepam in horse. *Am J Vet Res.*, v. 43, n. 10, p. 1756-61, 1982.

Muir, V.W.; Skarda, R.T.; Sheehan, W. Evaluation of xylazine, guaifenesina and ketamine hydrochloride for restraint in horses. *Am J Vet Res.,* v. 39, p. 1274-1278, 1978.

Overall, K.L. Fears and anxieties: emphasis on stereotypic behavior. In: World Veterinary Congress, 1, Yokohama, p. 365-367, 1995.

Overall, K.L. Pharmacological treatment in behavioural medicine: importance of neurochemistry, molecular biology and mechanistic hypotheses. *The Veterinary Journal*, v. 162, p. 9-23, 2001.

Pearson, H.; Weaver, B.M.Q. Priapism after sedation, neuroleptananalgesia and anaesthesia in the horse. *Equine Vet J.*, v. 10, p. 85-90, 1978.

Plumb, D.C. *Veterinary drug handbook*. 2. ed. Ames: Iowa State University Press; 1995.

Plumb, D.C. *Veterinary drug handbook*. 4. ed. Ames: Blackwell; 2002.

Seibert, L.M.; landsberg, G.M. *Vet Clin Small Anim*., v. 38, p. 937-950, 2008.

Porter, D.B.; Slusser, C.A. Azaperone: a review of a new neuroleptic agent for swine. *Vet Med Small Anim Clin.,* v. 80, p. 88-92, 1985.

Sherman, B.L.; Mills, D.S. Canine anxieties and phobias: an update on separation anxiety and noise aversions. *Vet Clin Small Anim*., v. 38, p. 1081-1106, 2008.

Sigel, E. Mapping of the benzodiazepine recognition site on $GABA_A$ receptors. *Curr Top Med Chem., v.* 2, n. 8, p. 833-9, 2002.

Simpson, B.S. Canine separation and anxiety*. Compend Contin Educ Pract Vet*., v. 22, p. 328-339, 2000.

Spinosa, H.S.; Spinosa, F.R.N.S. Sobre os efeitos farmacológicos da xilazina. *Biotemas*, v. 4, n. 2, p. 111-122, 1991.

Stahl SM. Psychopharmacology of Antidepressants. London: Martin Dunitz; 1997.

Walker, R.; Fisher, J.; Neville, P. The treatment of phobias in the dog. *Applied Animal Behaviour Science*, v. 52, p. 275-289, 1997.

Wei, L.; Weihua, L.; Weiwei, Y *et al*. Preparation of a monoclonal antibody and development of an indirect competitive ELISA for the detection of chlorpromazine residue in chicken and swine liver. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2010 (www.interscience.wiley.com).

Young, R.R; Delwaide, P.J. Spasticity (parts I and II). *N Engl J Med.*, v. 304, p. 28-33, p. 96-99, 1981.

15

Hipnoanalgésicos

Silvana Lima Górniak

INTRODUÇÃO

Os opiáceos (compostos puros, derivados do ópio) ou opioides (qualquer substância, natural ou sintética, que produza efeitos semelhantes aos da morfina), além de **hipnoanalgésicos**, são também denominados **analgésicos narcóticos (** do grego *narcosis*, estado de sonolência, torpor, desligamento), **analgésicos fortes** ou **morfinossímiles**.

O uso do ópio para combater a dor data dos primórdios da civilização. Assim, pergaminhos sumérios descrevem o cultivo da papoula e a utilização do ópio, já ao redor de 5000 a.C. Em uma tumba egípcia do século 15 a.C. foram descobertos resquícios de ópio. Aproximadamente na mesma época, havia plantações de ópio ao redor de Tebas, justificando que o produto de origem egípcia fosse conhecido como "ópio tebaico" e que um alcaloide descoberto séculos mais tarde recebesse o nome de tebaína. O papiro de Ebers (1552 a.C.) descreve uma mistura de substâncias, entre as quais o ópio, que era empregada para promover a sedação de crianças. Os gregos também conheciam esta substância, sendo a palavra ópio (suco) atribuída ao médico Theopharstus (século 3 a.C.), para referir-se ao líquido leitoso obtido das sementes maduras da papoula (*Papaver somniferum*). Romanos e árabes também usavam o ópio em suas medicinas e, apesar do amplo uso desta substância durante séculos, foi somente em 1806 que Frederick Serturner, um farmacêutico alemão, isolou e descreveu uma substância pura no ópio, que denominou de "morfina" (alusão ao deus grego do sonho Morfeu). Seguindo-se a esta descoberta, outros alcaloides do ópio foram isolados; assim, Robiquet (1832) obteve a codeína e Merck (1848), a papaverina. Posteriormente, outros compostos foram isolados do ópio, sendo atualmente conhecidos cerca de 24 alcaloides, embora apenas a morfina e a codeína tenham amplo uso na clínica. No final do século 19, o uso de alcaloides puros, em vez do ópio, estava amplamente difundido no meio médico. Além destes alcaloides naturais, a heroína, quimicamente conhecida como diacetilmorfina, obtida semissinteticamente pela adição de dois grupos acetil à molécula da morfina, foi também intensamente utilizada no século passado, sendo especialmente encontrada em preparações de xaropes para a tosse.

Com a descoberta de que estes alcaloides poderiam causar dependência, estimulou-se intensamente a pesquisa visando à síntese de substâncias tão potentes quanto ou mais que a morfina, sem que produzissem este efeito. Embora, até o momento, ainda não se tenha encontrado um hipnoanalgésico ideal, a pesquisa empreendida levou à descoberta de alguns medicamentos que vêm sendo amplamente utilizados na clínica, como a naloxona, um antagonista opioide puro, e também de alguns compostos com ações mistas, como o butorfanol e a pentazocina.

CLASSIFICAÇÃO DOS OPIOIDES

Os opioides podem ser classificados em cinco grupos conforme descrito a seguir.

Alcaloides do ópio

Podem ser divididos em dois grupos, conforme sua estrutura química:

- **Derivados fenantrênicos**: morfina, codeína (3-metil-morfina é atualmente sintetizada a partir da morfina) e tebaína
- **Derivados benzilisoquinolínicos**: papaverina e noscapina.

O Quadro 15.1 mostra os principais alcaloides opioides com as porcentagens de ópio e seus principais usos.

QUADRO 15.1 Características dos alcaloides do ópio.

Alcaloides	Derivado	% presente no ópio	Principal uso na clínica
Morfina	Fenantrênico	10	Analgésico
Codeína	Fenantrênico	0,5	Antitussígeno
Tebaína	Fenantrênico	0,2	–
Papaverina	Benzilisoquinolínico	1	Relaxante da musculatura lisa arterial
Noscapina	Benzilisoquinolínico	6	Estimulante do centro respiratório

Compostos semissintéticos

- Hidromorfona
- Heroína
- Dionina
- Dilaudid
- Metopon.

Compostos sintéticos

- Meperidina (petidina)
- Fentanila
- Levorfanol
- Metadona
- Pentazocina
- Propoxifeno
- Etorfina.

Antagonistas dos narcóticos

- Naloxona
- Diprenorfina
- Nalorfina
- Levalorfano.

Compostos de ação mista | Agonista-antagonista

- Buprenorfina
- Butorfanol

- Pentazocina.

RECEPTORES OPIOIDES

A partir de estudos empregando-se radioligantes com atividade opioide (peptídios endógenos, alcaloides ou análogos sintéticos) em locais específicos do sistema nervoso central (SNC) e outros tecidos (como sistema nervoso autônomo, coração, rins, canal deferente, pâncreas, plexo mioentérico no trato gastrintestinal, glândulas adrenais, células adiposas e linfócitos), observou-se que, enquanto alguns agonistas provocavam respostas típicas em determinadas regiões, isto não ocorria em outras. Além disso, estudos com antagonistas opioides mostraram que estes eram extremamente eficazes em contrapor certos efeitos dos opioides em alguns tecidos, sem causar qualquer alteração em outros. Assim, com base nos efeitos da relação agonista/antagonista, tem-se sugerido que existam diferentes tipos de receptores opioides. No SNC foram identificadas, por meio de técnicas de biologia molecular (clonagem de receptores) várias categorias de receptores opioides, designados por letras gregas. Assim, tem-se o receptor μ (mi), letra grega "m", referência ao receptor de morfina; atualmente é denominada de MOP. O receptor κ (kappa), letra grega "k", referência à substância ketociclazocina, o primeiro grupo de medicamentos utilizados para definir a funcionalidade do receptor; atualmente denominada de KOP. O receptor δ (delta), letra grega "d", relacionada à letra inicial de deferente, porque foi a partir de estudos no canal deferente de camundongos que se definiram as funcionalidades deste receptor, e, atualmente, recebe a denominação de DOP. Cada um destes três receptores é codificado por um gene independente. Além destes três receptores clássicos, foi reconhecido um quarto receptor. Assim, determinou-se um quarto gene relacionado, que codifica um receptor semelhante ao opioidérgico, o qual foi denominado de NOP, ou também ORL-1; este receptor interage com alguns peptídios semelhantes aos opioides e são denominados de nociceptina ou orfanina-FQ (N/OFQ).O papel potencial deste receptor para o controle da dor ainda está sendo estudado; desta maneira, estudos iniciais em roedores mostraram que a estimulação do receptor NOP promove inibição da analgesia; no entanto, estudos posteriores, em primatas não humanos, mostraram que agonistas NOP promovem analgesia. Assim sendo, claramente há diferenças espécie-específicas na "circuitaria" do receptor NOP e muito ainda precisa ser estudado para melhor compreender estas diferenças entre as espécies. De fato, apesar de haver diferenças na distribuição anatômica dos receptores opioides entre as espécies animais, tem-se verificado que cada tipo de receptor, quando estimulado, produz efeitos farmacológicos específicos.

Alguns opioides atuam com grande eficácia e potência em um determinado tipo de receptor, enquanto em outros receptores com eficácia e potência muito menor. Por exemplo, a morfina tem grande afinidade por receptor MOP; neste caso a morfina é denominada de agonista completo de receptor, no entanto, esta substância tem baixa afinidade por receptores KOP e DOP. Existem também certos opioides que têm atividade agonista em um receptor e antagonista em outro, como é o caso do butorfanol que é agonista parcial MOP e antagonista. O Quadro 15.2 mostra a afinidade de algumas substâncias opioides em diferentes receptores.

PEPTÍDIOS OPIOIDES ENDÓGENOS

Desde a descoberta de receptor para a morfina, houve um grande impulso na pesquisa relativa à existência de uma substância endógena capaz de atuar no organismo animal, pois seria impossível conceber que receptores opiáceos teriam se desenvolvido apenas para combinar-se com os alcaloides da planta do ópio. Assim, após anos de intensas pesquisas, Hughes *et al*. (1975) isolaram, a partir de cérebro do porco, dois pentapeptídios com potente atividade agonista opioide, que foram denominados **encefalinas**. Posteriormente, foram isoladas da hipófise a betaendorfina e a dinorfina. Mais recentemente, foram identificados os neuropeptídios nociceptina e orfanina FQ. Cada um destes compostos é derivado de precursor geneticamente distinto e tem uma distribuição anatômica característica. São denominados de pró-encefalina (ou pró-encefalina A), pró-opiomelanocortina (POMC), pró-dinorfina (ou pró-encefalina B) e pré-pró-nociceptina.

QUADRO 15.2 Efeitos de alguns opioides nos três receptores opioides clássicos.

Tipo de receptor	Principais efeitos	Agonistas	Antagonistas
MOP	Analgesia supraespinal, depressão respiratória, euforia e dependência física	Morfina (+++) Etorfina (+++) Fentanila (+++) Meperidina (+++) Metadona (+++) Codeína (++) Buprenorfina[a] (+++)	Naloxona (+++) Naltrexona (+++) Nalorfina (++) Pentazocina (+)
KOP	Analgesia medular, miose, sedação e disforia	Morfina (+) Butorfanol (+++) Etorfina (+++) Meperidina (++) Codeína (+) Fentanila (+) Nalorfina[a] (++)	Naloxona (++) Naltreoxona (++)
DOP	Analgesia espinal, depressão respiratória, redução da motilidade gástrica	Morfina (++) Pentazocina (+) Nalorfina (+) Fentanila (+) Meperidina (+) Metadona (+)	Naloxona (+) Naltreoxona (+)

Afinidade pelo receptor: (+) discreta; (++) moderada; (+++) grande. [a]Agonista parcial.

O Quadro 15.3 mostra a seletividade de peptídios opioides nos diferentes receptores.

MECANISMO DE AÇÃO

Os opioides atuam na maioria das células nervosas, promovendo hiperpolarização, inibição da deflagração do potencial de ação e inibição pré-sináptica da liberação de neurotransmissor. Verifica-se, em alguns neurônios, despolarização, mas provavelmente este efeito seria indireto, por meio da supressão de uma determinada via inibitória. A ativação do receptor opioide causa o fechamento de canais de cálcio voltagem-sensíveis, a abertura dos canais de potássio e subsequente hiperpolarização celular; além disso, a inibição da atividade da adenilciclase, acarretando, consequentemente, na inibição do monofosfato cíclico de adenosina (cAMP).

QUADRO 15.3 Afinidade dos peptídios opioides pelos receptores.

Peptídios	Receptor			
	MOP	KOP	DOP	NOP

Betaendorfina	+++	+++	+++	–
Encefalina	+	–	+++	–
Dinorfina	++	+++	+	–
Nociceptina/orfanina	–	–	–	+++

Afinidade pelo receptor: (–) sem atividade; (+) discreta; (++) moderada; (+++) grande.

PRINCIPAIS MEDICAMENTOS OPIOIDES USADOS EM MEDICINA VETERINÁRIA

Morfina

Dentre os hipnoanalgésicos, a morfina é a droga padrão, pois, embora inúmeras medicações analgésicas tenham sido sintetizadas nestes últimos anos, até o momento nenhuma delas provou ser mais eficaz que a morfina no alívio da dor. Além disto, a utilização deste opioide é bastante segura, bem tolerada nas diferentes espécies animais e tem baixo custo. Devido à dificuldade de síntese laboratorial da morfina, ainda hoje este medicamento é extraído do ópio. A morfina é encontrada na forma de cloridrato e sulfato.

Vias de administração

A morfina e demais derivados fenantrênicos do ópio produzem melhor efeito quando administrados pelas vias parenterais. Prefere-se a via subcutânea porque o efeito analgésico ocorre rapidamente e a curva de efeito máximo se mantém por um período mais longo. A via intramuscular (IM) também pode ser utilizada. A via intravenosa (IV) deverá ser utilizada somente quando houver necessidade de efeito muito rápido, não devendo a dose ultrapassar a metade daquela utilizada pelas vias SC e IM. A morfina é também bem absorvida quando usada por via oral; no entanto, ocorre biotransformação em sua primeira passagem pelo fígado, reduzindo seu efeito; por isto, não se recomenda a sua administração, por esta via, em nenhuma espécie animal, a menos que seja de formulação para liberação controlada (LC). No entanto, no Brasil, devido à dificuldade de aquisição de morfina LC pelo profissional veterinário, a administração de morfina para animais por esta via não é praticada. A morfina pode ainda ser administrada por via extradural (epidural), intratecal (subaracnóidea), interpleural ou intra-articular.

Distribuição, biotransformação e eliminação

Após a absorção, a morfina se distribui pelos diferentes tecidos; em particular atinge SNC, fígado, rins, pulmões e músculos.

No sistema microssomal hepático, a morfina é conjugada com glicuronídeo, formando morfina-3-glicuronídeio (75 a 85%) e morfina-6-glicuronídeo (5 a 10%), sendo que este último metabólito tem ação em receptores μ, promovendo analgesia e depressão respiratória; portanto, a morfina-6-glicuronídeo tem papel importante na eficácia clínica da morfina. É mínima a quantidade de morfina excretada sem sofrer biotransformação.

A maior parte da morfina biotransformada é excretada pela urina (90%), por isto, deve-se considerar que seus metabólitos podem se acumular em pacientes com insuficiência renal. O restante dos metabólitos é eliminado pelas fezes (7 a 10%); sua excreção pelo suor é desprezível.

Efeitos terapêuticos, colaterais e/ou tóxicos

Analgesia

O efeito farmacológico mais importante da morfina e dos opioides correlatos é a analgesia que ocorre sem a perda da consciência, porém, até o momento, não se conhecem perfeitamente os mecanismos centrais envolvidos. No ser humano, a dor se manifesta de duas formas: como sensação específica (*i. e.*, a percepção da dor é transmitida por caminhos neurofisiológicos distintos) e como sofrimento, no qual existe o componente

"psicológico". Este último é muito difícil de ser mensurado em animais; no entanto, sabe-se que a morfina, como os demais hipnoanalgésicos, é capaz de aumentar o limiar à dor e ainda causar uma indiferença a ela, fazendo desaparecer o medo, a ansiedade e a apreensão.

A morfina e seus derivados produzem efeitos analgésicos mais evidentes em dores surdas e prolongadas que nas dores agudas. Além disso, estes compostos têm efeito específico na dor, sem alterar qualquer outra sensação como tato, visão e audição.

Um efeito que limita o uso de morfina e grande parte dos opioide é a tolerância aos efeitos analgésicos. Tem sido proposto que a tolerância não estaria relacionada a um fenômeno farmacocinético e sim ao nível de receptores, de segundos mensageiros e de outros sistemas de neurotransmissão. No que se refere aos receptores, propõe-se que a tolerância se deva à dessensibilização, que pode ocorrer devido a algumas alterações adaptativas como a regulação negativa (*down-regulation*), que se caracteriza pela perda generalizada de receptores, tanto aqueles de superfície, como intracelulares. Outro mecanismo que leva à tolerância é a internalização, e esta ocorre devido à fosforilação do receptor, que leva uma proteína, a arrestina, a se unir a este receptor, e assim incapacitando-o. Uma última teoria que explicaria a tolerância aos efeitos analgésicos devido ao uso prolongado dos opioides é a de que ocorreria o desacoplamento de proteínas G aos receptores, tornando o receptor impossibilitado de transmitir o sinal.

Sedação e excitação

A depressão do SNC é observada no homem, no macaco e no cão, ao passo que gatos, cavalos, porcos, vacas, caprinos e ovinos têm maior suscetibilidade ao aparecimento de disforia e hiperexcitabilidade. Doses elevadas do hipnoanalgésico nestas últimas espécies animais podem causar convulsões. A explicação para esses efeitos díspares entre as diferentes espécies animais parece estar relacionada à distribuição dos receptores opioides em certas regiões do cérebro, independentemente da farmacocinética do opioide. Assim, verifica-se que a distribuição de receptores opioides no cérebro de animais que são sedados pela morfina (p. ex., cães) é maior que no cérebro de animais que são mais propensos à excitação (p. ex., gatos).

Náuseas e vômito

As náuseas e o vômito ocasionados pela morfina estão relacionados com a estimulação da zona deflagradora dos quimiorreceptores localizada nas paredes laterais do terceiro ventrículo (área postrema), possivelmente por meio da liberação de dopamina. É interessante observar que ocorre grande variação ao efeito emético da morfina entre as diferentes espécies animais. Assim, suínos e aves domésticas não respondem à morfina, enquanto em cães este medicamento produz potente efeito emético; no gato, há necessidade de uma elevada dose de morfina para produzir o vômito. O vômito ocorre comumente quando a morfina é administrada como pré-medicação antes da cirurgia e, menos frequentemente, quando administrada ao paciente para o tratamento da dor. É interessante ainda observar que pacientes tratados prolongadamente com morfina desenvolvem tolerância, isto é, passam a não mais apresentar náuseas e vômitos. A apomorfina, um derivado da morfina e agonista dopaminérgico (ver *Capítulo 14*), tem efeito emético muito mais potente que a morfina, sendo, no entanto, desprovida de efeito analgésico.

Inibição do reflexo da tosse e depressão respiratória

O reflexo da tosse é reduzido ou abolido pela morfina e por opioides correlatos, mediante ação destes compostos no centro da tosse. A supressão da tosse não está relacionada com o efeito analgésico nem com a depressão respiratória provocados pelos opioides. De maneira geral, a substituição da hidroxila do grupo fenólico da morfina aumenta a atividade antitussígena em relação à analgésica e a codeína suprime a tosse em doses subanalgésicas (para detalhes de dose de codeína, ver *Capítulo 26*). Geralmente, a ação antitussígena ocorre em doses muito mais baixas que aquelas necessárias para produzir analgesia. O receptor responsável por esta ação antitussígena não é ainda conhecido, já que o dextrometorfano não se liga a receptores opioides conhecidos, mas é um potente antitussígeno.

O efeito adverso mais perigoso ao se utilizarem a morfina e seus congêneres é a depressão respiratória, a qual pode promover a morte do animal. Tal efeito deve-se à ação agonista da morfina nos receptores MOP,

localizados dentro de centros respiratórios da medula, promovendo a diminuição da sensibilidade de quimiorreceptores ao dióxido de carbono. Da mesma maneira que os vômitos, tem sido verificado que pacientes humanos que recebem prolongadamente opioides como a morfina, que têm ação predominante em receptores MOP, desenvolvem tolerância à depressão respiratória.

Miose/midríase

Os efeitos produzidos pela morfina na pupila variam de espécie para espécie. A miose é observada em seres humanos e na maioria das espécies em que a morfina é sedativa, exceto em macacos, nos quais este opioide causa midríase; nas espécies em que ocorre excitação, observa-se midríase.

Termorregulação

Há variação do efeito da morfina na termorregulação, conforme a espécie animal. Assim, em seres humanos, macacos e cães observa-se hipotermia, enquanto em bovinos, ovinos, caprinos, equinos e gatos verifica-se hipertermia.

Efeitos endócrinos

No cão e no homem, a morfina produz, por meio da estimulação do núcleo supraóptico do hipotálamo, aumento da secreção de hormônio antidiurético (ADH) e, consequentemente, retenção de água pelos rins. Além disso, no homem, verifica-se que a morfina e opioides, de maneira geral, inibem a secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e, consequentemente, haverá queda significativa dos hormônios luteinizante (LH) e foliculoestimulante (FSH). Por outro lado, o nível sérico de prolactina é aumentado pela morfina.

Outros efeitos

A morfina e derivados opioides produzem constipação intestinal. Este efeito é consequência da redução da motilidade da musculatura lisa intestinal e contração dos esfíncteres. A constipação intestinal é exacerbada pela redução das secreções biliares, gástrica e pancreática. O efeito constipante dos opioides constitui a base para o uso destes medicamentos como agentes antidiarreicos (para maiores informações, ver *Capítulo 32*).

A bradicardia e a vasodilatação são um dos efeitos mais comuns em animais que receberam morfina e derivados opioides. Esta bradicardia normalmente não representa perigo à vida. Devido ao fato de a bradicardia produzida pelos opioides ser mediada pelo sistema colinérgico, o uso de medicamentos anticolinérgicos, tais como a atropina ou o glicopirrolato, reverterá este efeito.

A morfina pode liberar histamina, por ação não relacionada com os receptores opioides, e isto permite o aparecimento de efeitos locais como urticária e prurido no local da injeção; pode também causar efeitos sistêmicos como broncoconstrição e hipotensão.

Usos

Em Medicina Veterinária, a morfina é usada principalmente em cães, uma vez que em outras espécies animais, como gatos, cavalos, porcos e vacas, doses relativamente baixas produzem, como mencionado anteriormente, efeitos indesejáveis – inquietação, medo, hiperatividade e febre. No entanto, apesar destes efeitos, a morfina pode ser empregada em gatos e equinos e ruminantes e, neste caso, recomenda-se associar a um tranquilizante para reduzir a disforia produzida por este medicamento. A morfina também pode ser utilizada em animais de laboratório e em primatas (Quadro 15.4).

O uso da morfina é indicado em qualquer situação na qual se deseje obter alívio da dor, bem como na medicação pré-anestésica e durante o período transoperatório. Deve-se evitar a utilização deste opioide para tratamento da diarreia, bem como na supressão da tosse, em qualquer espécie animal, em virtude de já existirem medicamentos que atuam mais especificamente e que são desprovidos de outros efeitos colaterais produzidos pela morfina.

Derivados da morfina

A seguir são apresentados os principais opioides, derivados da morfina, empregados em Medicina Veterinária

em diferentes espécies animais (Quadro 5.6).

QUADRO 15.4 Posologia da morfina para produção de analgesia em diferentes espécies animais.

Espécie animal	Dose (mg/kg)	Via de administração	Duração da analgesia (horas)
Cão	0,5 a 1,0	SC, IM	3 a 4
	0,1 a 0,2	Epidural	12 a 24
	0,1 a 1,0	Intra-articular	8 a 12
Gato	0,1 a 0,3	SC, IM	4 a 6
	0,05	IV	1 a 4
	0,25*	SC, IM	3 a 4
Equino	0,1 a 0,3	IV, IM	3 a 4
	0,1**	Epidural	12 a 24
	0,2*	Epidural	12 a 24
	0,1***	Intra-articular	–
Ruminantes	0,05 a 0,4	IV,† IM	6 a 8
	0,1&	Intra-articular	–
Primatas	0,1 a 0,3	IM, SC	4 a 6
Coelho	0,3 a 0,7	IM, SC	4
Rato/camundongo	0,3 a 0,7	IM, SC	4

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea. * Dose para associação com detomidina (30 µg/kg). ** Diluído com 15 a 30 mℓ de salina. *** Diluído em 5 a 20 mℓ de salina. †Administrar por via intravenosa (IV) lentamente diluído com 0,05 a 0,2 mℓ/kg.

Codeína

A codeína (3-metilmorfina) é produzida comercialmente a partir da morfina. Como o efeito analgésico da codeína é bem menor do que aquele produzido pela morfina, este opioide não é utilizado com finalidades analgésicas em animais. A codeína é amplamente utilizada para deprimir o centro da tosse, com menores efeitos colaterais quando comparada àqueles produzidos pela morfina; no entanto, este medicamento tem efeito constipante muito pronunciado.

A codeína normalmente é associada a expectorantes, sendo utilizada principalmente na clínica veterinária em cães (para detalhes, ver *Capítulo 26*).

Butorfanol

Esta substância de ação mista atua de maneira agonista em receptores KOP, entretanto atua como antagonista mais fraco ou parcial em receptor MOP. Esta combinação de antagonismo MOP e agonismo KOP caracteriza este agente como agonista/antagonista. O butorfanol é um analgésico muito eficaz em dores moderadas, possuindo 4 a 7 vezes maior potência analgésica do que a morfina. Produz de 2 a 4 h de analgesia, sendo em geral utilizado na dor aguda pós-operatória e administrado por via intramuscular ou intravenosa 10 a 15 min antes do término da cirurgia. Além destas vias, o butorfanol pode ser usado pelas vias SC e oral. O butorfanol apresenta potente efeito antitussígeno, possuindo, aproximadamente, 20 vezes maior efeito supressor da tosse

que a codeína; por outro lado, ao contrário deste último opioide, não deprime o centro respiratório. Outra vantagem é que o butorfanol não produz liberação de histamina. O risco de promover dependência física parece ser mínimo em pacientes veterinários.

Utilizado como único medicamento, o butorfanol promove ligeira sedação em cães e quase nula sedação em gatos; portanto, deve-se utilizar com um tranquilizante quando for empregado na pré-medicação.

O butorfanol é utilizado em cães, para o alívio de tosse não produtiva (ver *Capítulo 26*); em cães e gatos, na medicação pré-anestésica e, também, como antiemético, no uso prévio ao medicamento antitumoral cisplatina. Em equinos, vem sendo usado no alívio de cólicas; no entanto, deve-se lembrar que estes animais podem apresentar estimulação. Em bovinos, também vem sendo bastante empregado, porém não há muitos dados quanto à eficácia e à segurança do uso do butorfanol nesta espécie animal.

Buprenorfina

A buprenorfina, um composto semissintético, altamente lipofílico, é um agonista parcial de receptores MOP, mas tem ações antagônicas em receptores KOP. Tem-se verificado que este hipnoanalgésico alivia eficazmente a dor, leve à moderada, associada a procedimentos cirúrgicos abdominais, torácicos, ortopédicos, bem como na histerectomia. A buprenorfina é administrada pelas vias intravenosa, intramuscular ou subcutânea 10 a 15 min antes do término da cirurgia. A buprenorfina não possui formulação farmacêutica para administração oral, haja vista que há grande efeito de primeira passagem no fígado, o que promoveria a inativação de grande parte do medicamento. O efeito analgésico da buprenorfina é, aproximadamente, 30 vezes maior do que o da morfina; entretanto, a grande vantagem de seu uso é a sua longa duração de efeito (aproximadamente 8 a 12 h). Em estudos clínicos, conduzidos em cães e gatos, verificou-se que a buprenorfina produz melhor efeito analgésico, quando comparado ao da morfina. A buprenorfina produz menor depressão respiratória que outros opioides. Outra vantagem quando da utilização deste analgésico é a pequena frequência de relatos de vômitos e de outros efeitos indesejáveis no trato gastrintestinal.

A buprenorfina é comumente utilizada no ser humano, para o qual foi lançado há algum tempo o sistema de liberação transdérmica (emplastro) deste opioide, no entanto, a utilização em cães e gatos por esta forma tem se mostrado ineficiente. Recentemente, nos EUA, a agência americana de controle de medicamentos (Food and Drug Administration – FDA), aprovou a formulação de buprenorfina de liberação contínua (Simbadol®, indisponível no Brasil), para aplicação SC, para uso em felinos, que permite a administração a cada 24 h, por até 3 dias consecutivos.

Poucos são poucos os dados disponíveis relativos aos efeitos da buprenorfina em outras espécies animais que não em cães e gatos; em equinos, deve-se usar este medicamento somente na neuroleptoanalgesia.

Etorfina

A etorfina (Immobilon™, M99™ – não produzidos nem comercializados no Brasil) é um análogo semissintético da morfina, obtido a partir da tebaína, porém apresenta potência analgésica muito maior que a morfina; assim, calcula-se que a etorfina seja de 3.000 a 4.000 vezes mais potente que este último hipnoanalgésico. Sua grande potência analgésica não lhe confere vantagem clínica específica; entretanto, a etorfina vem sendo amplamente utilizada em Medicina Veterinária para imobilizar animais silvestres (ver *Capítulo 17*), uma vez que a dose empregada, mesmo para grandes animais como o elefante e o rinoceronte, é veiculada através de dardo. Pode também ser utilizada na neuroleptoanalgesia em equinos (ver adiante neste mesmo capítulo).

Recomenda-se proceder, o mais rapidamente possível, à reversão dos efeitos da etorfina, empregando-se para tal o antagonista diprenorfina (M50/50® – não produzido nem comercializado no país), sendo preconizada a administração de 2 mg de diprenorfina para cada 1 mg de etorfina administrada. A etorfina tem potente efeito no homem, devendo-se ter cuidado extremo ao manipular este hipnoanalgésico. Assim, sugere-se que os animais que receberão a etorfina sejam contidos fisicamente antes da administração deste opioide, tanto por via intravenosa quanto intramuscular, prevenindo-se, desta forma, a autoadministração pelo aplicador. Além disto, sugere-se fortemente que a etorfina nunca deva ser manipulada por indivíduos sem experiência prévia e este opioide nunca deve ser utilizado sem que haja um antagonista disponível, tanto para o aplicador, como para o animal (que neste caso deverá ser preferencialmente a diprenorfina). Calcula-se que a dose letal de diprenorfina

para seres humanos seja em torno de 30 a 120 µg.* O Quadro 15.5 apresenta as doses de etorfina empregadas em animais silvestres para a imobilização.

Hidromorfona

A hidromorfona é um opioide semisintético, com grande afinidade em receptores MOP e KOP, promovendo efeito analgésico 6 a 7 vezes maior que a morfina. Outra vantagem da hidromorfona em relação à morfina se refere ao fato de que este analgésico estimula o centro do vômito em um grau bem menor. Além disto, a hidromorfona produz pouca liberação de histamina, portanto, há pouca probabilidade de este opioide causar hipotensão. A hidromorfona também produz depressão respiratória, porém o animal que recebeu este opioide pode apresentar-se ofegante, dando a impressão de estimulação respiratória, no entanto, este efeito se refere à queda da temperatura corpórea que a hidromorfona pode promover.

Este opioide vem sendo utilizado para produzir analgesia, sedação e como adjunto na anestesia em cães e gatos.

QUADRO 15.5 Doses de etorfina (não é produzida nem comercializada no Brasil) empregadas em diferentes espécies animais silvestres para promover imobilização.

Família	Dose (mg/45 kg)
Equidae	0,44
Ursidae	0,5
Cervidae	0,98
Bovidae	0,09

Metadona

A metadona é um opioide sintético, com ação agonista em receptor MOP. É uma mistura racêmica de D e L enantiômeros; assim, além de sua ação em receptor MOP, o D-isômero exerce uma ação antagônica no receptor n-metil-d-aspartato (NMDA). A metadona também desempenha um papel importante nas vias descendentes da dor, inibindo a receptação de norepinefrina e serotonina. Apresenta efeito analgésico farmacologicamente semelhante à morfina e duração de efeito consideravelmente maior, apresentando meia-vida plasmática de 15 a 20 h. Por outro lado, este medicamento possui menor efeito sedativo que a morfina. A metadona vem sendo amplamente utilizada em cães como medicação pré-anestésica, especialmente quando se utiliza barbitúrico. Da mesma maneira que a morfina, este medicamento pode ser utilizado em doses baixas em felinos; no entanto, sempre deve estar associado a tranquilizante, evitando, assim, a excitação. A metadona tem menor efeito nauseante e produz menos vômitos se comparada à morfina, bem como menor probabilidade de promover liberação de histamina quando administrada por via intravenosa; no entanto, produz, como a morfina, depressão respiratória e bradicardia. Este opioide possui ainda um potente efeito antitussígeno.

Fentanila

A fentanila é um potente opioide sintético, agonista MOP, com propriedade analgésica de 80 a 100 vezes superior à da morfina; porém, apresenta duração ultracurta (60 a 90 min). A principal vantagem deste opioide é que, quando administrado por via intravenosa, apresenta efeito quase imediato. Em Medicina Veterinária, este opioide é utilizado principalmente na neuroleptoanalgesia (ver adiante). A fentanila é utilizada através de *bolus* intravenosa, ou por meio de infusão constante em animais para alívio da dor ou principalmente como adjunto na anestesia. A fentanila pode também ser utilizada no espaço epidural com rápido aparecimento do efeito, porém com igualmente curta duração deste efeito, uma vez que este opioide tem alta lipossolubilidade. A eficácia da fentanila, quando administrada por via epidural, aumenta quando esta é administrada associada a um anestésico local (p. ex., a bupivacaína).

Quando do emprego da fentanila por via parenteral, deve-se atentar à profunda sedação e depressão

respiratória que produz. Pode produzir também sensibilidade auditiva e promover alteração da termorregulação. Doses altas de fentanila podem causar bradicardia, particularmente se administrada rapidamente. Deve-se ter grande precaução quando se associa este opioide com α_2-agonistas, pois pode haver intensa bradicardia.

QUADRO 15.6 Dose (em mg/kg) de alguns opioides para produção de analgesia, bem como a naloxona, em animais domésticos.

Opioides	Cão	Gato	Cavalo	Bovinos	Especialidades farmacêuticas
Buprenorfina (mg/kg)	0,005 a 0,02 (IV, IM, SC)	0,05 a 0,01 (IV, IM, SC) 0,01 a 0,02 (oral, transmucosa)	0,004* (IV)		Restiva®
Butorfanol (mg/kg)	0,1 a 0,2 (IM) 0,25* (epidural)	0,1 a 0,4 (IM, IM, SC) 0,25 (epidural)	0,01 a 0,2 (IV, IM)	0,01 a 0,1	Torbugesic®,** Torbutrol®,* Stadol®*
Codeína (mg/kg)	0,5 a 4 (oral) 1 codeína + 5 paracetamol	0,5 a 4 (oral) Não deve ser empregada em associação ao paracetamol em gatos			Codein® Tylex®&
Fentanila (mg/kg)	0,04 (IV) 0,004# (epidural)	0,05 a 0,1 (IV, IM) 0,004# (epidural)			Anesfent®, Biofent®, citrato de fentanila (genéricos) Fendrop®, Fentabbott®, Fentaneo®, Fentanest®, Fentanila®, Fentalix®, Fentanolax®, Inoval®,***# Nilafen®, Nilperidol®,*** Sefentanil®, Tranil®
Hidromorfona (mg/kg)	0,2 (IM) 0,1 a 0,2 (IV) 0,02 (epidural)	0,02 a 0,1 (IM) 0,05 a 0,1 (IV) 0,02 (epidural)			Dilaudid®, Jurnista®
Meperidina (mg/kg)	2 a 5 (IM, SC)	2 a 5 (IM, SC)	2 a 4 (IV, IM)	1 (IV, IM)	Dolosal®, Dolantina®, Dornot®, Petinan®
Metadona (mg/kg)	1 (IV, SC)	0,1 (IV, IM, SC)	0,25 (IV SC)		Metadon®
Naloxona+ (mg/kg)	0,04 (IV, IM, SC)	0,04 (IV, IM, SC)	0,02 a 0,1		Narcan®, cloridrato de naloxona (genéricos)

			(IV)		
Oximorfona (mg/kg)	0,05 a 0,2 (IV, IM)	0,01 (IV)	0,02 a 0,03 (IV, IM)		P/M oxymorphone®,* Numorphan®*
Pentazocina (mg/kg)	1,5 a 3 (IM)	2 a 3 (IV, IM, SC)	0,2 a 1 (IV, IM, SC)		
Tramadol (mg/kg)	2,5 a 5 (oral)	2 (oral)	2 a 3 (oral) 1 (epidural)		Dorless®, cloridrato de tramadol (genéricos), Megadol®, Sylador®, Tramal®, Tramadon®, Tramaliv®, Timassen®, Tramaden®

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea. ↓Dose de naloxona para reversão dos efeitos dos opioides. *Não produzido no Brasil. **Especialidade farmacêutica veterinária. No Brasil, o produto comercial está disponível apenas para uso em equinos, com apresentação somente para administração por via IV. ***Utilizado na neuroleptoanalgesia, associado ao droperidol. # Efeito predominantemente supraespinal. &Associação com paracetamol.

Há para este opioide a apresentação farmacêutica na forma de emplastro (*patches*), que permite a aplicação transdérmica em pequenos animais. O sistema transdérmico da fentanila (Durogesic®) contém um reservatório com a fentanila em um adesivo. A fentanila é absorvida através da pele em uma taxa constante, sendo liberada na razão aproximada de 100 µg/h, que é equivalente à administração IM de 60 mg de morfina. O efeito do opioide, nesta forma de aplicação, dura pelo menos 72 h. A retirada do adesivo, em pacientes que apresentam sinais de sensibilidade à fentanila, faz com que a concentração do opioide decline rapidamente. Este adesivo está disponível para a liberação de fentanila nas taxas de 25, 50, 75 e 100 µg/h. Devido ao tempo necessário para que o hipnoanalgésico atinja a concentração plasmática adequada, deve-se aplicar o adesivo aproximadamente 24 h antes da cirurgia. A desvantagem da aplicação da fentanila nesta formulação refere-se à grande variabilidade entre os indivíduos na taxa de absorção, variando este valor de 27 a 99%. Um ponto que deve ser lembrado pelo médico-veterinário refere-se ao fato de se considerar que, ao prescrever este medicamento, neste tipo de formulação, há a possibilidade de ocorrência de acidentes (p. ex., crianças podem ingerir o adesivo) ou mesmo de se permitir o acesso deste opioide a dependentes químicos. As recomendações de doses de fentanila na formulação de adesivo são as seguintes: gatos – 25 a 50 mg/h; cães: 3 a 10 kg = 25 mg/h, 10 a 20 kg = 50 mg/h, 20 a 30 kg = 75 mg/h; e aqueles cães com peso superior a 30 kg, 100 mg/h. Vários são os sítios de aplicação deste adesivo, entretanto os locais mais adequados seriam a parte lateral do tórax ou atrás do pescoço. É importante ressaltar que não se deve cortar o emplastro; assim, em situações nas quais será necessário utilizar metade do emplastro (p. ex., quando o animal for muito pequeno), deve-se cobrir a outra metade do gel com uma fita adesiva ou esparadrapo não poroso.

Recentemente, foi lançado nos EUA uma formulação da fentanila de aplicação transdérmica em solução (Recuvyra™, não produzido no Brasil), para uso em cães, cuja aplicação se faz na área escapular dorsal, promovendo o controle da dor por 4 dias. Portanto, esse medicamento é destinado principalmente para cirurgias maiores, sejam ortopédicas ou em tecidos moles, controlando a dor por vários dias após a cirurgia.

Alfentanila (Alfast®), remifentanila (Ultiva®) e sufentanila (Sufenta®)

A alfentanila, a remifentanila e a sufentanila são potentes agonistas MOP e têm como característica comum duração de ação mais fugaz que a fentanila e, por causa disso, vêm sendo usadas, em cães, tanto para indução de anestesia para procedimentos cirúrgicos rápidos, bem como durante a cirurgia, por infusão. A sufentanila e a remifentanila foram desenvolvidas com o objetivo de obter melhora na farmacocinética para administração intravenosa; assim, a reversão dos efeitos destes opioides é obtida rapidamente após as suas retiradas. Por outro lado, os dados disponíveis são apenas experimentais em cães, sendo, portanto, necessária melhor avaliação sobre seus usos em outras espécies animais.

Estes analgésicos (incluindo a fentanila) são usados principalmente no transoperatório, graças a algumas características, como potência, tempo de latência e tempo de ação.

Carfentanila (Wildnil®)

A carfentanila é um potente derivado da fentanila. Estima-se que seja de 8.000 a 10.000 vezes mais potente que a morfina. Da mesma maneira que a etorfina, a carfentanila é utilizada primariamente para sedação e captura de animais de zoológico ou em animais selvagens de grande porte. Também se recomenda proceder, o mais rapidamente possível, à reversão dos seus efeitos; no entanto, neste caso o antagonista a ser utilizado é a naltrexona, administrando-se 100 mg deste antagonista, para cada miligrama de carfentanila. A partir da dose calculada do antagonista, administra-se um quarto da dose, por via intravenosa, e os restantes por via subcutânea. A reversão dos efeitos da carfentanila será observada após 2 a 10 min.

Meperidina | Petidina

A meperidina é um agonista total de receptores MOP. Inicialmente, esta substância foi introduzida na clínica como agente espasmolítico do tipo atropina. Depois, verificou-se que a meperidina tinha efeito hipnoanalgésico semelhante ao da morfina, porém com potência analgésica cerca de 10 vezes menor. Possui também menor atividade hipnótica, efeito constipante e ação no centro da tosse, quando comparada à morfina.

Com relação à via de administração da meperidina, aconselha-se o uso por via intramuscular, podendo também ser administrada pelas vias subcutânea, intravenosa e oral. Este hipnoanalgésico é rapidamente biotransformado no fígado, fato que torna seus efeitos pouco duradouros (1 a 2 h, no máximo).

Com relação aos efeitos excitatórios, característicos dos hipnoanalgésicos em algumas espécies animais como o gato e o cavalo, verifica-se que a meperidina produz estes efeitos, porém com intensidade muito menor do que a morfina; por isto, a meperidina é o medicamento de uso rotineiro nestas espécies animais. Pode também ser utilizada em bovinos. A meperidina apresenta efeitos espasmolíticos, sendo, por isto, comumente empregada em casos de cólica equina. Por outro lado, deve-se considerar que a meperidina possui maior propensão para liberação de histamina, quando comparada com a morfina, e, por isso, não deve ser administrada por via intravenosa, principalmente em pequenos animais. A meperidina é comumente utilizada na medicação pré-anestésica ou como analgésico, particularmente no pós-operatório imediato.

Oximorfona

A oximorfona é um opioide semissintético, potente agonista de receptores MOP. Apresenta potência analgésica 10 a 15 vezes superior à da morfina, porém o tempo de duração de seu efeito analgésico é similar ao da morfina. A oximorfona não produz liberação de histamina quando administrada por via intravenosa, mas pode causar depressão respiratória quando administrada durante a anestesia. Além disto, pode promover também hipersensibilidade auditiva e o animal mostrar-se ofegante, haja vista que este opioide produz desequilíbrio do centro termorregulador hipotalâmico. A oximorfona vem sendo empregada há alguns anos, nos EUA, em gatos, mostrando ser um medicamento bastante seguro para uso nesta espécie animal, os quais apresentam excitação dose-dependente a este hipnoanalgésico. O grande empecilho para o uso mais amplo deste medicamento é o seu alto custo. A duração do efeito da oximorfona é de 2 a 4 h, entretanto, se utilizado por via intravenosa, este período de tempo é menor. Tem efeito bastante semelhante à hidromorfona, sendo este último opioide mais barato.

Pentazocina

A pentazocina é um derivado benzomorfânico sintético com seletiva ação agonística em receptores KOP; por outro lado, apresenta fraca ação antagônica em receptores MOP. A pentazocina é bem absorvida após a administração oral, intramuscular, subcutânea ou intravenosa. Em relação ao efeito analgésico, possui metade da potência da morfina. Este opioide promove pequeno período de analgesia; por outro lado, deve-se considerar que a meia-vida plasmática varia muito entre as diferentes espécies animais; assim, em cães, esta é de aproximadamente 22 min, enquanto em gatos é de 84 min e, em equinos, de 97 min. A pentazocina não causa depressão respiratória e produz pequena sedação em doses terapêuticas. Este opioide pode produzir diminuição da motilidade do trato gastrintestinal. A principal indicação para uso da pentazocina é no pós-

operatório e na cólica, em equinos.

Tramadol

O tramadol é um analgésico de ação central, exercendo seus efeitos por ser um fraco agonista de receptores MOP. É similar, em muitos aspectos, à meperidina, além disso, o tramadol apresenta efeitos relativos à captação de norepinefrina e liberação de serotonina das vesículas na terminação nervosa. Esta característica faz com que haja um aumento do efeito analgésico. O tramadol é uma mistura racêmica; o (+) enantiômero tem a ação opioide e serotoninérgica, enquanto o (–) enantiômero tem a ação noradrenérgica (*i. e.*, inibe a captação). O sinergismo desses três mecanismos parece ser o responsável pelo efeito analgésico. O tramadol é um medicamento alternativo aos opioides puros e é empregado em pacientes que requerem tratamento para dores de leves a moderadas. O tramadol é considerado um analgésico moderado, entretanto pode ser utilizado com segurança com outros analgésicos, incluindo-se os anti-inflamatórios não esteroidais, quando de terapias multimodais. O tramadol, por meio de sua ação no sistema serotoninérgico, pode ser um medicamento modificador de comportamento, semelhante aos antidepressivos, e isto tem sido verificado em seres humanos, porém em animais tais efeitos não foram ainda investigados. É um analgésico de grande interesse na clínica veterinária, haja vista que pode ser administrado por via oral, pelos proprietários em domicílio.

Antagonistas narcóticos

Naloxona

A naloxona (Narcan®) se liga firmemente a todos os receptores opioides, particularmente possui grande afinidade por receptores MOP, entretanto não produz efeito; assim, esta substância desloca, competitivamente, a substância agonista. É o medicamento de escolha para antagonizar efeitos dos hipnoanalgésicos, já que é isento de qualquer efeito agonista. Os usos mais comuns para a naloxona são para reverter os efeitos sedativos dos opioides e impedir a depressão respiratória e a excitação. Após a administração por via intravenosa, observam-se rapidamente seus efeitos (1 a 2 min); por outro lado, duram apenas cerca de 1 h. Assim, em alguns casos em que a meia-vida do opioide é longa, pode-se verificar o reaparecimento dos efeitos agonistas; portanto, se necessário, pode-se administrar novamente a naloxona, mas desta vez este procedimento deve ser realizado por via subcutânea.

Recentemente, desenvolveu-se o nalmefene (Revex®, não produzido no país), que é também um antagonista opioide puro, entretanto, tem como vantagem adicional à naloxona a meia-vida maior (até 4 h). Existem muitos dados disponíveis deste medicamento para o ser humano; entretanto, em Medicina Veterinária eles ainda são escassos.

Naltrexona

A naltrexona é um antagonista que atua em todos os receptores opioides. A naltrexona parece ser mais efetiva no bloqueio dos efeitos euforizantes produzidos pelos opioides que no bloqueio da depressão respiratória; portanto, este antagonista opioide vem sendo usado com outras finalidades, como no tratamento do comportamento de automutilação, em cães e gatos, mais do que na reversão dos efeitos de agonistas opioides.

Nalorfina

É um agonista parcial, antagonizando todos os efeitos da morfina e de seus congêneres; seu principal uso é no combate à depressão respiratória produzida pelos opioides. Esta substância caracteriza-se por atuar como antagonista na presença de um agonista; assim, quando se administra somente a nalorfina, este opioide produzirá efeito também agonista, promovendo depressão do SNC e analgesia. É usada principalmente por via intravenosa, promovendo efeito imediato. A nalorfina foi o primeiro antagonista usado clinicamente; no entanto, atualmente, tem caído em desuso, devido aos efeitos disfóricos.

Levalorfano

Seus efeitos são muito semelhantes aos da nalorfina, produzindo efeitos de antagonista somente quando da presença de agonistas opioides.

NEUROLEPTOANALGESIA

Define-se neuroleptoanalgesia como o efeito produzido pela combinação de um opioide com um tranquilizante. Quando se associam estes dois grupos de medicamentos, haverá, em algumas espécies animais, profunda sedação e analgesia, sem perda da consciência. Seu uso tem como principal finalidade proporcionar a realização de cirurgias, evitando-se os efeitos metabólicos e depressores centrais indesejáveis produzidos pelos anestésicos.

Na clínica veterinária, utiliza-se a neuroleptoanalgesia principalmente em cães, podendo também ser utilizada em macacos e em algumas espécies de animais de laboratório. Em gatos e equinos, a neuroleptoanalgesia vem sendo introduzida; porém, deve-se ter precaução na escolha do analgésico, bem como na dose a ser administrada. Não se recomenda o uso desta associação em bovinos, devido aos efeitos estimulantes dos hipnoanalgésicos nesta espécie animal. O Quadro 15.7 mostra algumas das associações comumente utilizadas, bem como as vias de administração e espécies animais nas quais se recomenda o uso da neuroleptoanalgesia.

QUADRO 15.7 Principais associações utilizadas na neuroleptoanalgesia em Medicina Veterinária.

Associação	Vias de administração	Dose (mg/kg)	Espécie animal
Fentanila + droperidol	IV	0,01 a 0,04 + 0,7	Cão
	IM	0,8 a 0,04 + 2,2	Cão
Oximorfona + acepromazina	IV, IM	0,05 a 0,2 + 0,05 a 0,1	Gato
Meperidina + acepromazina	IV	0,6 + 0,04	Cavalo
Butorfanol + acepromazina	IV	0,044 a 0,088 + 0,04 a 0,088	Cavalo
Butorfanol + xilazina	IV	0,02 + 0,8	Cavalo
Morfina + xilazina	IV	0,6 + 0,6	Cavalo
Etorfina + acepromazina	IM	0,005 + 0,02	Cavalo
Fentanila + droperidol	IV	0,03 a 0,05 + 0,7	Coelho
	IM	0,01 + 0,32	Rato
	IM	0,005 + 0,012	Camundongo

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa.

BIBLIOGRAFIA

Andraus, M.H.; Siqueira, M.E.P.B. Aspectos farmacológicos do butorfanol. *Rev Port Cien Vet*. v. 95, p. 15-24, 2000.

Bennett, R.C.; Steffey, E.P. Use of opioids for pain and anesthetic management in horses. *Vet Clin Equine*, v. 18, p. 47-60, 2002.

Benson, G.J.; Thurmon, J.C. Species difference as consideration in alleviation of animal pin and distress. *JAVMA*, v. 191, p. 1227-1230, 1987.

Berry, S. Analgesia in the Perioperative Period. *Vet Clin Small Anim*, v. 45, p. 1013-1027, 2015.

Blass, E.M.; Cramer, C.P.; Fanselow. The development of morphine-induced antinociception in neonatal rats: a comparison of forepaw, hindpaw and tail retraction from a thermal stimulus. *Pharmacol Bioch Beh.*, v. 44, p. 643-649, 1993.

Bortolami, E.; Love, E.J. Practical use of opioids in cats: a state-of-the-art, evidence-based review. *J Feline Med Surg.*, v. 17, p. 283-311, 2015.

Carpenter, R.E.; Brunson, D.B. Exotic and zoo animal species. In: Tranquilli W.J.; Thurmon, J.C.; Grimm, K.A. Lumb and Jones' veterinary anesthesia and analgesia. 4th ed. Carlton Blackwell Publising; 2007.

Carrol, G.L. Analgesics and pain. *Vet Clin N Am Small Animal Practice*, v. 29, p. 701-715, 1999.

Clark, J.O.; Clark, T.P. Analgesia. *Vet Clin N Am Equine Practice*. v. 15, p. 705-723, 2000.

Cunningham, F.; Elliott, J.; Lees, P. *Comparative and veterinary pharmacology*, v. 199. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg; 2010

Dhawan, B.N.; Raghubir, R; Hamon, M. Opioid receptor. *The IUPHAR compendium of receptor characterization and classification.* IUPHAR Media, London, 1998.

Dodman, N.H. Chemical restraint in the horse. *Equine Vet J.*, v. 12, p. 166, 1980.

Drewes, A. M.; Jensen, R.D.; Nielsen, L. M.; Droney, J.; Christrup, L. L.; Arendt-Nielsen, L *et al*. Differences between opioids: Pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives. *Br J Clin Pharmacol*., v. 75, p. 60-78, 2013.

Duarte, D.F. Uma breve história do ópio e dos opioides. *Ver Bras Anestesiol.*, v. 55, p. 135-146, 2005.

Duthie, D.J.R.; Nimmo, W.S. Adverse effects of opioid analgesic drugs. *Br J Anaesth.*, v. 59, p. 687-690, 1987.

Dyson, D.H. Perioperative pain management in veterinary patients. *Vet Clin N Am Small animal Practice*, v. 38, p. 1309-1327, 2008.

Dyson, D.H. Analgesia and chemical restraint for the emergent veterinary patient. *Vet Clin N Am Small animal Practice*, v. 38, p. 1329-1352, 2008.

Geiser, D.R. Chemical restraint and analgesia in the horse. *Vet Clin N Am Equine Pract*., v. 6, p. 495-513, 1990.

Hosgood, G. Pharmacologic features of butorphanol in dogs and cats. *JAVMA*, v. 196, p. 135-136, 1990.

Jenkins, W.L. Pharmacologic aspects of analgesic drugs in animals: an overview. *JAVMA*, v. 191, p. 1231-1240, 1987.

Kamerling, S. Narcotics and local anesthetics. *Vet Clin N Am Equine Pract*., p. 605-620, 1993.

Kamerling, S.; Wood, T.; DeQuick, D.; Weckman, T.J.; Tai, C.; Blake, J.W.; Tobin, T. Narcotic analgesics, their detection and pain measurement in the horse: a review. *Equine Vet J.*, v. 21, p. 4-12, 1989.

Klaumann, P.R.; Wouk, A.F.P. Sillas, T. Patofisiologia da dor. *Arch Vet Sc.*, v. 13, p. 1-12, 2008.

Larmont, L.A.; Tranquilli, W.J.; Mathews, K.A. Adjunctive analgesic therapy. *Vet Clin N Am Small Animal Practice*, v. 30, p. 805-813, 2000.

Lasagna, L. The clinical evaluation of morphine and its substitutes as analgesics. *Pharmacol Rev.*, v. 16, p. 47-83, 1964.

Lewis, J.; Mansour, A.; Khachaturian, H.; Watson, S.J.; Akil, H. Opioids and pain regulation. *Pain Headache*, v. 9, p. 129-159, 1987.

Lico, M.C. Modulação da dor: mecanismos analgésicos endógenos. *Ciência Hoje,* v. 4, p. 67-75, 1985.

Martin, W.R. Opioid antagonists. *Pharmacol Rev.*, v. 19, p. 463-521, 1967.

McDonald, J.; Lambert, D.G. Opioid mechanisms and opioid drugs. *Pharmacology*, v. 14, p. 505-509, 2013.

Natalini C.C.; Robinson E.P. Evaluation of the analgesic effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorphanol, tramadol, and U50488 H in horses. *Am J Vet Res.*, v. 61, p. 1579-1586, 2000.

Otto, K.A.; Short, C.E. Pharmaceutical control of pain in large animals. *Ap An Beh Sci.*, v. 59, p. 157-169, 1998.

Papich, M.G. Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin N Am Small Animal Practice*, v. 30, p. 815-837, 2000.

Papich, M.G. Principles of analgesic drug therapy. *Sem Vet Med Surg Small An.*, v. 12, p. 80-93, 1997.

Papich, M.G. *Saunders handbook of veterinary drugs*, 2. ed. Papich M.G. (ed.) St. Louis: Saunders Elsevier; 2007.

Pascoe, P.J. Opioid analgesics. *Vet Clin N Am Small Animal Practice*, v. 30, p. 757-761, 2000.

Plumb, D.C. *Veterinary drug handbook.* 4. ed. Blackwell Publishing Ames; 2002. 993 p.

Potthoff A.; Carithers, R.W. Pain and analgesia in dogs and cats. *Compend Contin Educ Pract Vet.*, v. 11, p. 887-897, 1989.

Raffe, M.; Tranquilli, W.J. Classifying commonly used analgesic agents. *Vet Med.*, v. 7, p. 687-690, 1989.

Robertson, S.A. Managing pain in feline patients. *Vet Clin N Am Small animal Practice*, v. 38, p. 1267-1290, 2008.

Robertson, S.A.; Taylor, P.M. Pain management in cats – past, present and future. Part 2. Treatment of pain – clinical pharmacology. *J Fel Med Surg.*, v. 6, p. 321-333, 2004.

Short, C.E. Pain, analgesics and related medications. In: *Principles & Practice of Veterinary Anestesia*. Short C.E. (ed.). Baltimore: Willians & Wilkins; 1987. p. 28-46.

Simon, E.J.; Hiller, J.M. The opiate receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*, v. 18, p. 371-394, 1978.

Taylor, P. Newer analgesics. *Vet Clin N Am Equine Practice*, v. 29, p. 719-735, 2000.

Toll, L.; Bruchas, M. R.; Cox, B.M.; Zaveri, N.T. Nociceptin/orphanin FQ receptor structure, signaling, ligands, functions and interactions with opioid systems. *Pharmacol Rev.*, v. 68, p. 419-457, 2016.

Tranquili, W.J.; Raffee, M.R. Understanding pain and analgesic therapy in pets. *Vet Med.*, v. 7, p. 680-686, 1989.

Valverde, A. Epidural analgesia and anesthesia in dogs and cats. *Vet Clin N Am Small animal Practice*, v. 38, p. 1205-1230, 2008.

Valverde, A.; Gunkel, C. Pain management in horses and farm animals. *J Vet Em Cri Care*, v. 15, p. 295-307, 2005.

Watson, A.; Nicholson, A.; Church, D.B.; Pearson, M.R.B. Use of anti-inflammatory and analgesic drugs in dogs and cats. *Aust Vet J.*, v. 74, p. 203-210, 1996.

Werner, B.E.; Taboada, J. Use of analgesics in feline medicine. *Comp Contin Educ Pract Vet.,* v. 16, p. 493-499, 1994.

Williams, D.E.; Riedesel, D.H. Chemical immobilization of wild ruminants. *Iowa State Un Vet.*, v. 49, p. 27-33, 1987.

Yaksh, T.L. Spinal opiate analgesia: caracteristics and principles of actions. *Pain,* v. 11, p. 347-354, 1981.

_____

*Em caso de injeção acidental de etorfina, deve-se administrar imediatamente naloxona (0,4 mg/kg), por via intravenosa quanto intramuscular, em intervalos de 2 a 3 min, até que os sintomas sejam revertidos. A diprenofirna nunca deverá ser administrada em humanos para reverter possível acidente com a etorfina.

16

Medicamentos Empregados nos Transtornos do Comportamento Animal: Ansiolíticos e Antidepressivos

Cristina de Oliveira Massoco Salles Gomes | Maria Martha Bernardi | Helenice de Souza Spinosa

INTRODUÇÃO

O estudo do comportamento animal constitui uma área de grande importância na Medicina Veterinária, possibilitando identificar e afastar problemas médicos subjacentes a um quadro de alterações comportamentais, podendo auxiliar o médico-veterinário em seu raciocínio clínico. Os transtornos de comportamento têm impacto negativo na qualidade de vida dos animais de companhia ou daqueles mantidos em cativeiro e são decorrentes de desequilíbrio emocional. Os mais frequentes são: comportamento destrutivo, agressividade, medo, síndrome da ansiedade por separação, compulsão, estereotipia e comportamento depressivo.

Em geral, a intervenção farmacológica para tratar os transtornos comportamentais faz parte de um planejamento terapêutico integrado e é indicada para aumentar o bem-estar animal e/ou auxiliar nas fases iniciais da implantação do programa de tratamento, o qual se baseia nas intervenções de condicionamento comportamental, manejo ambiental e social.

Como é escasso o conhecimento acerca dos mecanismos neurobiológicos envolvidos na origem e manutenção desses transtornos em animais de companhia, de maneira geral, os medicamentos utilizados em Medicina Veterinária são os mesmos indicados para o uso humano. Assim, a noção do mecanismo de ação do medicamento, da via e da frequência de administração são fatores primordiais para a utilização prudente e racional das substâncias químicas modificadoras do comportamento (psicofármacos). Além disso, como a maioria dos medicamentos empregados em animais para minorar os sintomas dos transtornos de comportamento, no Brasil, não têm licença de uso pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA – órgão responsável pelo registro de produtos veterinários), a limitação de informações quanto aos efeitos colaterais, bem como a frequência de uso deve ser explicada ao proprietário e este deve estar ciente dos riscos do uso de medicações *extralabel* (uso não indicado na bula). Neste sentido, um histórico comportamental, exames físicos e laboratoriais devem ser realizados antes e durante a terapia, com certa frequência, a fim de monitorar possíveis efeitos colaterais.

Apesar de se notar, nos últimos anos, avanços no tratamento farmacológico dos transtornos mentais em animais, as informações concernentes à duração do tratamento com esses agentes ainda é escassa e, portanto, a estratégia sugerida por diversos autores é manter a medicação por 2 meses após uma resposta satisfatória. Caso essa se mantenha, a medicação pode ser descontinuada e o animal deve ser observado frequentemente com o intuito de se verificar recidiva dos sintomas.

Em Medicina Veterinária não existe, até o momento, um sistema de classificação de doenças, como existe

para a espécie humana, que emprega, por exemplo, a "Classificação Internacional de Doenças" (CID) publicada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), na qual o código CID-10 refere-se à "Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento", descrevendo os sinais e sintomas dos diferentes transtornos, o que permite classificá-los e, assim, facilitando o seu diagnóstico e posterior tratamento. Dessa forma, neste capítulo são empregados termos utilizados para a classificação de doenças em seres humanos, a fim de adaptá-los aos transtornos mentais e comportamentais que acometem o animal e a expressão do comportamento animal, podendo ocorrer algumas sobreposições dos sinais e sintomas.

Em cães, as alterações comportamentais mais frequentes são a agressividade a animais estranhos e a pessoas desconhecidas, o medo e a ansiedade ou a agitação. Os medos relatados em cães referem-se aos sons altos e fora do comum (p. ex., tiro, trovoada, eco, entre outros), a pessoas estranhas, a alguns movimentos bruscos e a determinados veículos, objetos (p. ex., vassoura) ou tipo de pessoas (ser humano do sexo masculino). Em gatos destacam-se particularmente os medos, a agressividade com animais desconhecidos, os cuidados de higiene excessivos e a ansiedade ou agitação. Neste caso, há os medos também de sons altos e fora do comum (fogos de artifício, trovoada, sacos de plástico, aspirador, entre outros), de pessoas estranhas e movimentos bruscos, e ainda de outros animais e saída para o meio exterior. Além disso, animais não adaptados ao cativeiro podem apresentar problemas de saúde e bem-estar, frequentemente relacionados com uma situação de estresse crônico, que se reflete sobretudo em seu comportamento normal, causando alterações. Nestes animais é comum a ocorrência de comportamentos automutilantes e depressão. Não é também incomum a ocorrência destes comportamentos em animais de companhia.

Para melhor compreensão da indicação terapêutica dos medicamentos empregados nestas situações em Medicina Veterinária, são discutidas, a seguir, algumas características dos distúrbios comportamentais mais comumente descritos em animais.

TRANSTORNOS COMPORTAMENTAIS MAIS COMUNS EM ANIMAIS

Transtornos ligados à ansiedade

Os transtornos de ansiedade em animais são bastante frequentes e, a despeito das diferentes definições, em geral, o comportamento ansioso é um estado emocional de medo e/ou apreensão frente a um evento aversivo que, na dependência da magnitude da resposta do animal, pode implicar diversos transtornos comportamentais, como: síndrome da ansiedade de separação, ansiedade generalizada, medo, fobia, comportamento estereotipado, comportamento compulsivo, agressividade, entre outros. Estes sinais e sintomas podem também fazer parte de outros transtornos.

Síndrome de ansiedade de separação

A síndrome de ansiedade de separação em animais é um dos transtornos de ansiedade mais conhecidos e investigados em animais de companhia. Caracteriza-se, em cães e gatos, por comportamentos indesejados manifestados por esses animais quando afastados de suas figuras de apego. Essa figura de vínculo pode ser um ser humano ou outro animal. Os comportamentos que mais frequentemente caracterizam a síndrome de ansiedade de separação são: vocalização excessiva (uivos, choros ou latidos em excesso), comportamento destrutivo (roer ou arranhar objetos pessoais da figura de vínculo ou as possíveis rotas de acesso a essa figura de vínculo), micção e defecação em locais inapropriados e frequentemente em locais ou objetos que sejam referência à figura de vínculo. Entretanto, outros comportamentos são aceitos como manifestações da síndrome, como vômito, sialorreia e depressão. São comuns também a comorbidade da síndrome de ansiedade de separação com transtornos compulsivos e com a depressão, sendo esta última expressa por inatividade total do cão: o animal não urina, não defeca, não come e, geralmente, há relatos do proprietário de que ele dorme durante todo tempo em que está sozinho. Este tipo de comportamento alterado é mais comum em animais idosos, uma vez que estes apresentam maior dificuldade de adaptação a mudanças no meio ambiente familiar ou a separação de figuras de apego. Na síndrome de ansiedade de separação o estresse é responsável por uma série de sinais subclínicos acompanhados de ansiedade persistente e até de comportamento do tipo depressivo, justificando o emprego de medicação adequada, uma vez que em muitos cães e gatos estes sinais

podem evoluir até para a morte.

Medos e fobias

O medo é um comportamento inato frente a uma situação ameaçadora para todas as espécies animais. As reações a esta situação envolvem a ativação do sistema nervoso autônomo simpático e, no sistema nervoso central, áreas ligadas ao controle do estresse, como a formação reticular, a qual ativa áreas corticais que modulam as respostas comportamentais, adaptando o organismo às situações ameaçadoras.

Para muitos autores o medo, a ansiedade e as fobias são indistinguíveis, mas outros acreditam que sejam fenômenos distintos. Etologicamente, medo é um estado motivacional promovido por um estímulo específico que leva a uma resposta defensiva ou de escape. A ansiedade é uma resposta generalizada a uma ameaça ou conflito interno, enquanto o medo é uma resposta emocional a um perigo real externo e específico. A fobia é caracterizada por um medo persistente e excessivo em relação a objetos e circunstâncias circunscritas. A exposição a estímulos fóbicos provoca uma reação comportamental com concomitante ativação do sistema nervoso autônomo similar àquela observada em seres humanos nos ataques de pânico. A origem dos medos e das fobias pode derivar de fatores genéticos, aprendidos por uma experiência desagradável, ou ser o resultado de uma inadequada socialização. O comportamento que resulte de um forte componente genético ou da privação social pode ser o mais complicado de corrigir, sendo que o medo adquirido tem melhor prognóstico. Neste sentido, o comportamento relacionado com o medo, como, por exemplo, a fuga ou a agressividade, é reforçado quando é bem-sucedido e afasta o animal do estímulo.

Uma das fobias bastante observadas em cães e gatos é aquela ligada a ruídos estrondosos. Na natureza, os ruídos estrondosos podem significar perigo, sendo a evasão aos mesmos um comportamento adaptativo. O problema surge quando o animal reage excessivamente a estes, que, na realidade, não constituem uma ameaça, tais como os trovões e o trânsito viário. Nos casos em que a fobia está relacionada com ruídos (trovoada, tiros, fogos de artifício), os cães podem apresentar sinais como sialorreia, respiração ofegante, aumento da vigilância, caminhar desorientado, imobilidade motora, tremores, ganidos, ato de esconder-se, micção, defecação, vômitos ou fuga. Em gatos a frequência desta fobia é menor. Medidas de prevenção como a retirada e a contenção do animal no momento da crise podem ajudar a prevenir tanto as lesões como a fuga do animal. Procedimentos que levem à dessensibilização e ao contracondicionamento, em que o animal é exposto a um nível de estímulo abaixo daquele que origina a resposta indesejada, podem ser úteis no tratamento destas fobias.

Se o medo estiver relacionado com visitas, o animal pode ser dessensibilizado em relação aos indícios da chegada do visitante, por exemplo, alterando o som da campainha ou tendo contato com um dos membros da família ao toque da campainha. Com relação ao medo de outros animais, a dessensibilização deve ser feita em ambiente neutro, empregando um outro animal de bom comportamento. O animal a ser dessensibilizado deve ser exposto ao outro a uma distância que não suscite medo, mas seja visível ao animal. Gradualmente esta distância deverá ser reduzida, sendo o animal recompensado sempre que permanecer tranquilo na presença do estímulo.

Comportamento compulsivo e estereotipias

Dentre as situações mais proeminentes que produzem estereotipias (repetição involuntária de gestos e movimentos) em animais estão aquelas ligadas ao estresse e são similares aos sinais descritos no transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) para os seres humanos. Em animais esse transtorno recebe a denominação de transtorno compulsivo, frente à incapacidade de comprovar a existência das obsessões em animais. É importante frisar que nem todas as estereotipias são ligadas ao TOC e que neste transtorno nem sempre ocorrem estereotipias. O comportamento compulsivo não é prazeroso; é apenas uma estratégia para reduzir a ansiedade.

Este transtorno é comumente encontrado em animais alojados em zoológicos, podendo ter origens diversas, tais como apreensão do animal por órgãos ambientais devido a situações ilegais (p. ex., tráfico e maus-tratos em circos), nascimento no próprio zoológico, captura na natureza, transferência entre zoológicos e, em casos excepcionais, entregas voluntárias da sociedade. Muitas das estereotipias observadas em animais em cativeiro

são relacionadas ao estresse. As consequências da exposição ao estresse podem ser comportamentais, neuroendócrinas e reprodutivas. A síndrome geral de adaptação ao estresse, descrita por Selye em 1936, consiste em três fases: (1) reação de alarme ou de "fuga ou luta"; (2) fase de adaptação; e (3) fase de exaustão. As respostas comportamentais ao estresse são uma estratégia para se livrar da fonte estressante, porém, quando esta não é possível, como ocorre em animais em cativeiro, estes podem expressar comportamentos estereotipados e outros distúrbios.

É muito comum observar comportamentos estereotipados também em cavalos estabulados decorrentes da restrição ao hábito de pastejo, da diminuição do convívio com outros animais e da ociosidade. Além destes fatores, nos cavalos de alto desempenho, o fator estresse de trabalho, bem como para os seres humanos, pode propiciar comportamentos anormais devido às interações com o treinador, que, na maioria das vezes, durante as sessões de aprendizado/treinamento, estabelece uma punição ou reforço negativo, o que leva ao aparecimento de neuroses nesses animais. Alguns exemplos da estereotipia em equinos atletas e/ou estabulados são: roer a porta ou paredes da baia, aerofagia com apoio (no qual o animal, apoiando os dentes incisivos em um objeto fixo, realiza um movimento de arqueamento e flexão do pescoço, conseguindo engolir certa quantidade de ar), aerofagia sem apoio, movimentos repetitivos da língua, andar em círculos pela baia e balançar a cabeça na porta da baia e/ou se balançar para frente e para trás, comportamento esse também conhecido como "dança do urso". Alguns cavalos podem apresentar mais de uma estereotipia e isso parece ser mais frequente em animais que realizam treinamento e provas de adestramento (*dressage*).

A automutilação, um comportamento estereotipado e compulsivo, é um dos problemas comportamentais complexos com causas multifatoriais descritas em âmbito mundial. São comportamentos estereotipados e de natureza compulsiva. Ocorre com frequência em psitacídeos (araras, papagaios, agaporins etc.), caracterizando-se pelo animal se mutilar, principalmente com o bico, arrancando inicialmente as próprias penas e retirando, posteriormente, pedaços da pele e da musculatura. Propôs-se que nestas espécies as causas da doença seriam derivadas de carências nutricionais, ectoparasitas (piolho), estresse (condições inadequadas de vida, solidão, perda de companheiro de longa data, morte do proprietário, mudança de ambiente, ansiedade etc.), além de outras causas, bastante discutidas, como frustração sexual e processos alérgicos. Este distúrbio ocorre em outras espécies, como equinos e cães, e parece estar relacionado também a aspectos psicológicos do animal.

Em cães e gatos, os transtornos comportamentais compulsivos e estereotipias mais comuns são a perseguição da cauda, o girar, a agitação, a perseguição da sombra, o comportamento de caçar "moscas" no vazio, a vocalização e a dermatite acral por lambedura, muitas vezes iniciando-se em períodos precoces da vida animal.

Em gatos, a ingestão repetida e voluntária de objetos não comestíveis, chamada de "pica" (termo do latim que significa derivado de *pêga*, um tipo de pombo que come qualquer coisa), e a marcação urinária ou urina em *spray*, principalmente em machos, em algumas situações podem se tornar excessivas, levando ao abandono ou, em casos extremos, à eutanásia.

Comportamento agressivo

Há diferentes critérios para classificar o comportamento agressivo, usando tanto divisões funcionais como categóricas. A classificação mais amplamente reconhecida foi proposta, em 1976, por Moyer, que diferenciou o comportamento agressivo em predatório, territorial, intermachos, defensivo, induzido pelo medo, maternal, irritável e instrumental; no entanto, deve ser ponderado que há sobreposição destas categorias. Há ainda autores que classificaram a agressão com base na resposta, dividindo a agressão em duas categorias: predatória e afetiva.

O comportamento agressivo de cães, em particular, é o que causa maiores problemas para os proprietários desses animais. De forma reducionista, a agressão de cães contra pessoas desconhecidas e outros cães ocorre, em geral, devido ao medo ligado à proteção do território, de seus proprietários, ou de outros animais, e ao comportamento predatório. É comum que os cães apresentem múltiplas formas de agressão. A agressão motivada pelo medo é o diagnóstico mais comum em cães agressivos para estímulos não familiares, mesmo quando elementos da territorialidade estejam presentes. A postura ofensiva do cão não descarta a ansiedade ou

o medo como causa subjacente a agressão. A distância para o estímulo e o aprendizado anterior influencia a apresentação do comportamento do cão.

Muitos cães mostram postura altamente ofensiva quando estão atrás de uma barreira ou quando o estímulo está longe, e à medida que o estímulo se aproxima ou a barreira é removida, o comportamento do cão pode tornar-se mais ambíguo e refletir o medo propriamente dito. É comum observar que cães podem se mostrar altamente reativos ou agressivos com outros cães quando estão na coleira, mas passam a interagir apropriadamente com os outros animais quando estão sem a coleira. Esse comportamento pode ser interpretado de várias formas. Uma delas é que o cão pode se sentir preso pela coleira, a qual limita os seus movimentos, incluindo a sua capacidade de recuar. Outra interpretação é que uma coleira apertada (especialmente se o proprietário também está puxando ativamente) pode alterar a postura do cão quando este se aproxima do outro cão, enviando, assim, sinais enganosos quanto às suas intenções. Estes sinais podem desencadear no cão destinatário uma reação agonista, dando início a uma briga. Com o tempo, o cão aprende que na coleira os cumprimentos são imprevisíveis e potencialmente perigosos, e o cão se torna preventivamente defensivo. Uma terceira interpretação desse comportamento é que a excitação em cães amigáveis muitas vezes é punida com puxões na coleira para correção do comportamento excessivamente exuberante em torno de outros cães. Mais uma vez, ao longo do tempo o cão aprende que a abordagem de outros cães prevê circunstâncias desagradáveis e potencialmente dolorosas, gerando comportamento defensivo.

Quanto ao comportamento territorial, este se manifesta principalmente no local de moradia do cão, mas também pode ocorrer no carro ou em áreas onde o cão frequenta. A agressão territorial tende a ser mais intensa no interior dos limites do seu território e reduz-se em grandes territórios. Ao contrário da agressão por medo, que se manifesta em uma idade precoce (até os 6 meses de idade) ou em cães idosos, as agressões territorial e de proteção são observadas mais tardiamente, geralmente quando o animal se aproxima da maturidade social. Ainda, deve ser mencionado que cães que apresentam comportamento protetor podem apresentar também agressividade por medo, mas tornam-se mais ofensivos na presença de seu proprietário. Especula-se que essa mudança ocorra porque o proprietário pode ter reforçado a cão, inadvertidamente, ou, alternativamente, o puniu na presença de estranhos ou outros cães, intensificando a reação emocional do cão para o estímulo.

A agressão relacionada com dominância, por outro lado, é tipicamente dirigida para os animais com que o cão tem contatos sociais curtos. Há situações, contudo, que o cão parece envolver-se em conflitos de *status* com pessoas estranhas e, mais comumente, com cães desconhecidos. Esse comportamento se manifesta quando o estímulo está próximo do cão, quando a sinalização postural é mais eficaz; se o comportamento agressivo não for observado quando o estímulo está a distância, este não deve ser considerado de dominância.

As reações predatórias dos cães são mais propensas de ser dirigidas para cães pequenos e objetos em movimento rápido, tais como corredores e ciclistas.

Comportamento do tipo depressivo

Fatores genéticos, neurobiológicos e ambientais participam da gênese das depressões. No ser humano a CID-10 refere-se aos episódios depressivos como leve, moderado e grave, sendo descrito que “o indivíduo em geral sofre de humor deprimido, perda de interesse e prazer e energia reduzida, levando a uma fatigabilidade aumentada e atividade diminuída”. Em Medicina Veterinária não há uma descrição detalhada do que venha a ser depressão, mas sabe-se que o isolamento social parece ser o maior indutor de depressão nos animais.

Em cães, em particular, o estilo de vida (preso a corrente em vez de livre), ausência de convivência com outros animais e falta de liberdade no ambiente (convivência exclusiva no interior ou exterior da residência) são situações que favorecem a ocorrência de tristeza, apatia e baixa interatividade, os quais são indicativos de depressão.

Outras alterações comportamentais

A síndrome de disfunção cognitiva é uma doença neurodegenerativa que ocorre em cães mais idosos, sendo atribuída principalmente à deterioração patológica do cérebro, que se manifesta por deficiência de memória e de aprendizagem. Esses sinais são relatados pelos proprietários do cão como mudanças no comportamento em

que o animal fica olhando para o espaço, parado em um canto, andando e vocalizando à noite e não atendendo o comando do proprietário. Esta síndrome é tida como similar à doença de Alzheimer descrita para os seres humanos, uma vez que os cães apresentam a acumulação da proteína beta-amiloide, com a formação da placa senil e de emaranhados neurofibrilares.

Em gatos também são observados sinais de senilidade que podem se manifestar como a síndrome de disfunção cognitiva ou ainda alterações comportamentais, como, por exemplo, a ansiedade de separação.

MEDICAMENTOS EMPREGADOS NOS TRANSTORNOS DE COMPORTAMENTO

Os medicamentos empregados nos transtornos de comportamento interferem nos sistemas de neurotransmissão do sistema nervoso central, e os principais neurotransmissores envolvidos com esses distúrbios são: dopamina, norepinefrina, serotonina, acetilcolina e ácido gama-aminobutírico (GABA). A Figura 16.1 ilustra os principais neurotransmissores e os distúrbios e comportamentos a eles associados; é possível notar que o comportamento é consequência da interação de vários sistemas de neurotransmissão. Além disso, há locais do sistema nervoso central com predominância de um determinado neurotransmissor e o tratamento de um dado distúrbio comportamental é feito por medicamento que interfira na atividade desse neurotransmissor em áreas específicas do sistema nervoso central.

Em Medicina Veterinária os ansiolíticos e os antidepressivos são os medicamentos mais empregados para o tratamento dos transtornos de comportamento.

Ansiolíticos

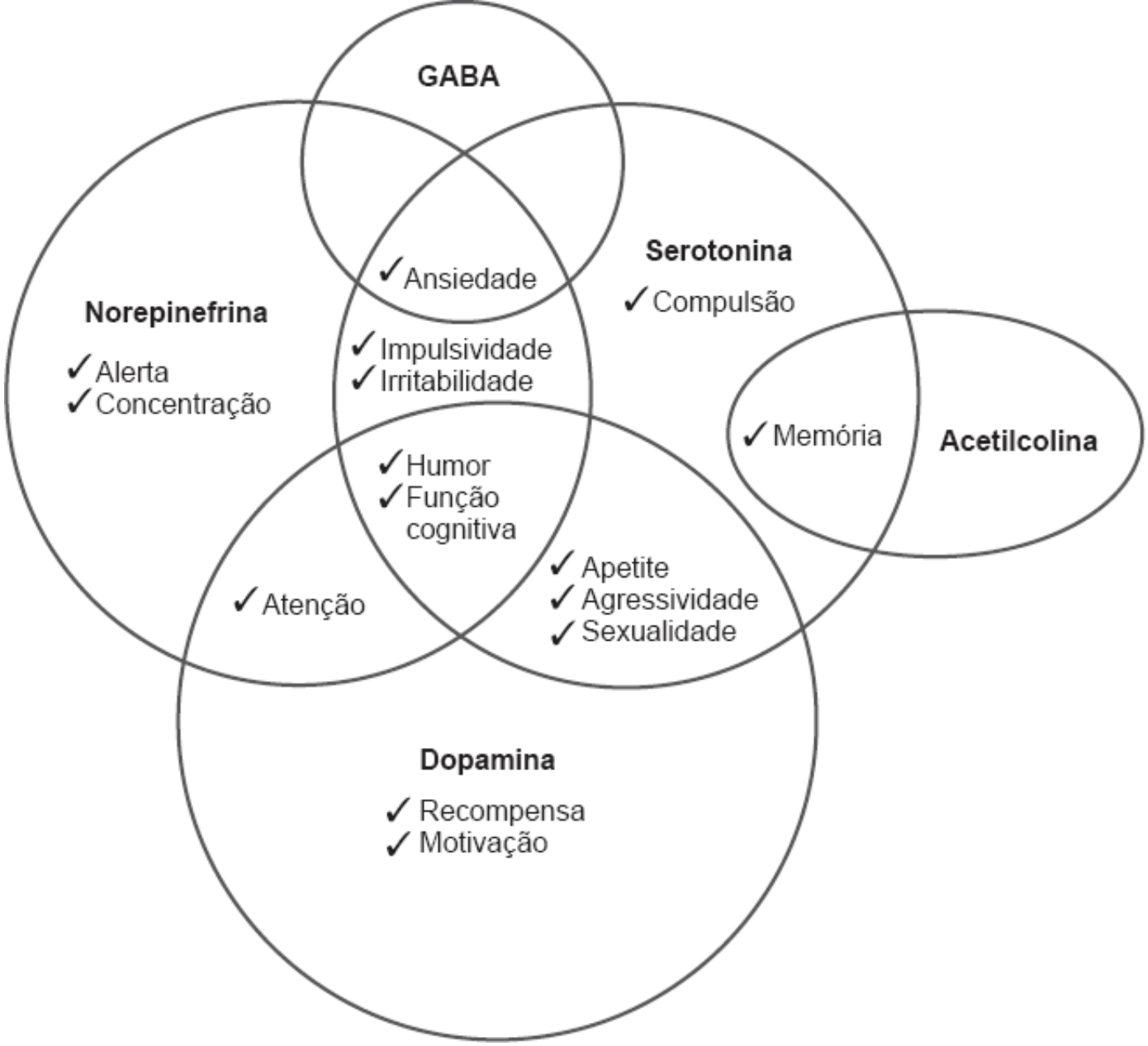
Os ansiolíticos são apresentados também no *Capítulo 14*, fazendo parte do grupo dos tranquilizantes menores; são indicados na contenção química dos animais, na pré-anestesia e nos distúrbios comportamentais. Neste capítulo é dada ênfase ao seu uso para o tratamento dos transtornos de comportamento.

Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos (BZDs) atuam como facilitadores da neurotransmissão inibitória, pois atuam no receptor do GABA do tipo A, aumentando a condutância dos canais de cloro (para detalhes, ver *Capítulo 14*). Os mais utilizados em Medicina Veterinária para transtornos de comportamento são: diazepam, alprazolam, clorazepato e lorazepam.

O diazepam, em cães, é indicado para aliviar os sintomas dos transtornos ligados à ansiedade, especificamente na síndrome de ansiedade de separação e nas fobias (p. ex., medo de trovoadas), entretanto existem relatos de que o seu uso, por via oral, para esses transtornos foi desapontador. Já o alprazolam e o clorazepato parecem ser mais satisfatórios nesses casos quando administrados em doses diárias.

Em gatos, há relatos de efeito benéfico do uso dos BZDs no manejo da marcação de territorial com urina, apesar da recidiva dos sintomas quando da retirada do mesmo.



■ **Figura 16.1** Principais neurotransmissores envolvidos nos transtornos mentais e de comportamento.

Em relação às aves (psitacídeos), foi observado que estas toleram melhor o uso do colar elisabetano, que comumente é indicado em casos agudos de automutilação, que quando tratadas com BZDs, em especial o diazepam.

Quanto aos efeitos colaterais do emprego de BZDs, em cães, em geral, são bem tolerados; contudo, o aparecimento de sedação, ataxia e relaxamento muscular pode ser observado logo após a administração oral. Os efeitos adversos dos BZDs sobre os sistemas cardiovascular e respiratório são mínimos ou ausentes quando utilizados em doses terapêuticas ansiolíticas. Vale ressaltar que o uso de BZDs em animais agressivos deve ser feito com cautela, uma vez que um efeito paradoxal, como o aumento da agressividade, pode ser observado em alguns animais devido à perda da inibição do comportamento agressivo. Deve-se atentar também que a retirada abrupta de BZD deve ser evitada, uma vez que alguns animais podem manifestar agitação, tremores musculares e até convulsões. Por isso, recomenda-se reduzir semanalmente 25% da dose de BZD, durante 1 mês, a fim de adaptar o organismo do animal à ausência do medicamento.

Em gatos foi descrita a ocorrência de necrose hepática após o uso de diazepam administrado por via oral, a cada 24 h durante 1 semana; possivelmente, isso ocorreu devido à formação de um metabólito intermediário altamentereativo nessa espécie animal após o efeito de primeira passagem, o que não ocorre quando o diazepam é administrado por via parenteral. Uma alternativa de uso para gatos são o lorazepam e o oxazepam (não disponível no Brasil), uma vez que não existem relatos de necrose hepática para estes BZDs, pois os

mesmos são conjugados diretamente sem a formação de metabólitos intermediários.

É importante ressaltar que, quando houver a indicação do uso associado de BZDs com antidepressivos inibidores da recaptura de serotonina ou os antidepressivos tricíclicos, a dose inicial do BZD deve ser reduzida.

Buspirona

A buspirona faz parte do grupo das azapironas; é o único medicamento desta classe utilizado clinicamente para redução de ansiedade em seres humanos e animais. Apresenta propriedades ansiolíticas, porém sem atividade anticonvulsivante, miorrelaxante e hipnótica, como os BDZs. Seu mecanismo de ação não está totalmente esclarecido; acredita-se que a buspirona atue como agonista parcial de receptores serotoninérgicos do tipo 1A ($5\text{-}HT_{1A}$): nos receptores pré-sinápticos somatodendríticos (autorreceptores), diminui a frequência, de disparos do neurônio serotoninérgico pré-sináptico e nos receptores pós-sinápticos, compete com a serotonina por esses receptores e, consequentemente, reduz sua ação. A buspirona pode atuar também em outros sistemas de neurotransmissão, como o noradrenégico, o dopaminérgico e o colinérgico (para detalhes, ver *Capítulo 14*). Diferentemente dos BZDs, os efeitos da buspirona demoram para aparecer (algumas semanas após o início do tratamento) e em Medicina Veterinária tem a desvantagem da necessidade de administrações de 2 a 3 vezes/dia, devido a sua curta meia-vida, tanto em cães como em gatos.

Em cães seu uso é indicado apenas na ansiedade generalizada e não tem se mostrado eficiente em casos de síndrome da separação e medo de trovoada e outras fobias. Para gatos, sua indicação é para melhorar o comportamento de animais tímidos que sofrem regularmente agressões de animais mais bravos e para reduzir a micção de marcação de território, sendo observada melhora em 55% dos gatos tratados, porém com retorno do transtorno após a retirada da medicação.

O Quadro 16.1 mostra a posologia e as especialidades farmacêuticas dos ansiolíticos empregados para cães e gatos.

Antidepressivos

Os antidepressivos são uma classe de medicamentos que, em Medicina Veterinária, têm sua indicação baseada nos estudos em seres humanos. Isto ocorre porque os substratos neuroanatômicos e fisiopatológicos relacionados aos transtornos de comportamento em animais ainda não estão bem definidos tal como para o ser humano.

Acredita-se atualmente que o sistema límbico (amígdala, hipocampo, tálamo etc.) seja a sede anatômica dos transtornos comportamentais e que alterações em sistemas de neurotransmissão, principalmente de serotonina e norepinefrina, estejam envolvidas com esses transtornos. Neste sentido, têm-se hoje quatro grupos de medicamentos de maior emprego como antidepressivos em Medicina Veterinária: os inibidores da monoamina oxidase (IMAO), os tricíclicos, os inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS) e os inibidores de recaptura de serotonina e antagonistas α_1-adrenérgicos (IRSA).

Esses antidepressivos, com estruturas químicas diferentes (Figuras 16.2 a 16.5), possuem em comum a capacidade de aumentar agudamente a disponibilidade sináptica de um ou mais neurotransmissores, por meio de atuação em alguns receptores e enzimas específicos. Embora a atuação sináptica seja imediata após o início do tratamento, observa-se demora em se obter a resposta clínica (de 2 a 4 semanas em média), sugerindo que a resolução da depressão requeira mudanças adaptativas na neurotransmissão. A principal teoria aceita para explicar tal demora é a da subsensibilização dos receptores pós-sinápticos. Assim, o aumento dos níveis de neurotransmissores por inibição da MAO ou bloqueio das bombas de recaptura de monoaminas resulta nesta subsensibilização, cuja resolução se correlaciona com o início da melhora clínica.

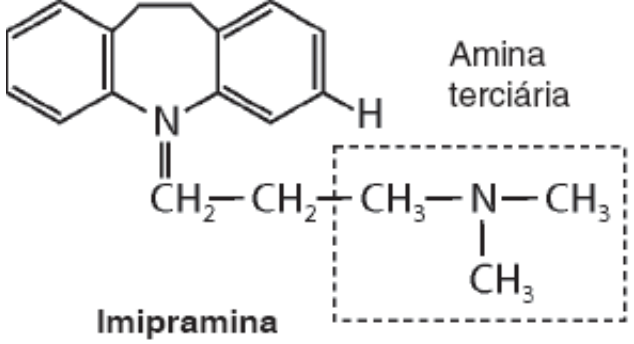
QUADRO 16.1 Posologias e especialidades farmacêuticas dos ansiolíticos empregados para cães e gatos.

Ansiolíticos	Especialidades farmacêuticas	Posologia
Benzodiazepínicos		

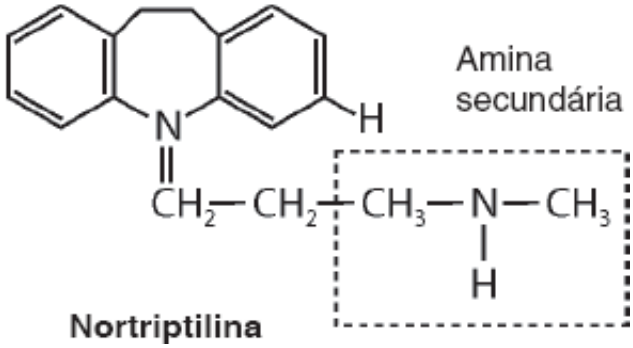
Alprazolam	Frontal®; Apraz®, Tranquinal®	Gato: 0,0125 a 0,025 mg/kg, a cada 12 h, VO; 0,125 mg, a cada 12 h Cão: 0,01 a 0,1 mg/kg VO; não exceder 4 mg/cão/dia; 0,02 mg/kg em associação com clomipramina
Clorazepato	Tranxilene®	Gato: 0,2 a 0,4 mg/kg, 12 a 24 h, VO; 0,5 a 2,2 mg/kg VO, nos casos de estresse intenso Cão: 0,5 a 2,2 mg/kg, 1 h antes do estímulo estressor ou ansiogênico (p. ex., viagem, fogos de artifício ou trovoada) e repetir dose se necessário a cada 4 a 6 h
Diazepam	Valium®, Compax®, Diempax®, Dienpax®, Kiatrium®	Gato: 0,2 a 0,4 mg/kg,12 a 24 h, VO (iniciar com 0,2 mg/kg,12 h) Cão: 0,5 a 2,2 mg/kg, 1 h antes do estímulo estressor ou ansiogênico (p. ex., viagem, fogos de artifício ou trovoada) e repetir dose se necessário a cada 4 a 6 h Aves: 1,25 a 2,5 mg/120 mℓ na água de bebida (dose ansiolítica)
Lorazepam	Lorax®, Sedacalm®	Cão: 0,02 a 0,1 mg/kg, 8 a 24 h, VO
Azapirona		
Buspirona	Ansitec®, Buspar®	Gato: 0,5 a 1 mg/kg/8 h VO, (ansiolítico); 2,5 a 5,0 mg/animal/8 h, VO (para micção de marcação de território, com duração de tratamento de 6 a 8 semanas) Cão: 1 a 2 mg/kg, 12 h, VO

VO: via oral.

■ **Figura 16.2** Estrutura química do inibidor da monoamina oxidase (IMAO) selegilina.

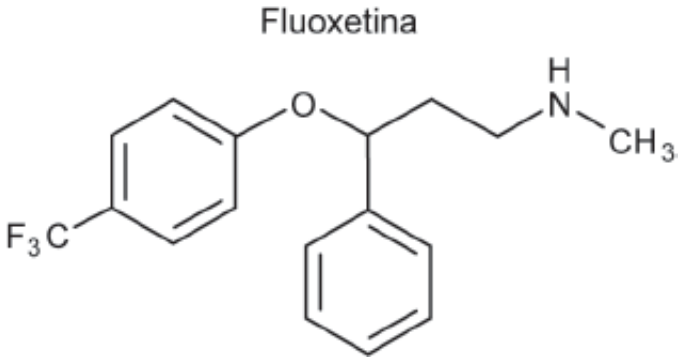


Imipramina



Nortriptilina

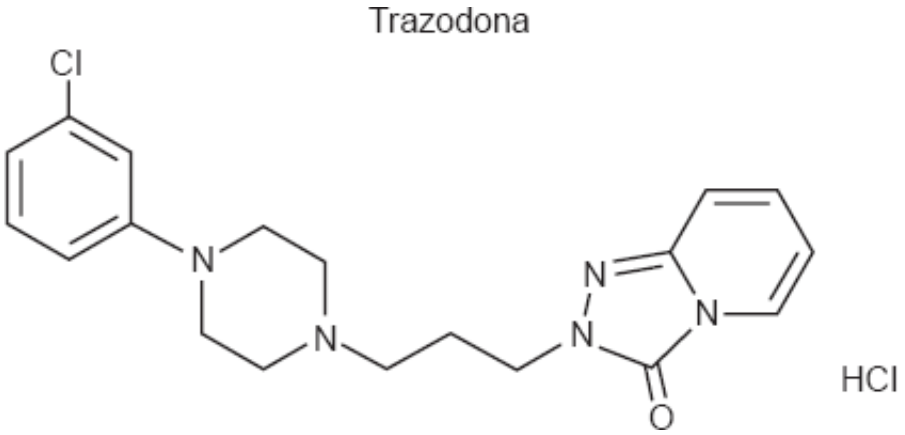
■ **Figura 16.3** Estrutura química dos antidepressivos tricíclicos imipramina e nortriptilina.



■ **Figura 16.4** Estrutura química do antidepressivo inibidor seletivo da recaptura de serotonina (ISRS) fluoxetina.

Trabalhos mais recentes, considerando os ISRS e IRSA, apontam com mais detalhes a participação de segundos mensageiros e proteínas intracelulares nestas mudanças adaptativas na neurotransmissão, em especial, envolvendo a serotonina e a norepinefrina. Nesse sentido, o que define o efeito dos antidepressivos é a conformação de receptores pós-sinápticos por meio de alteração das vias da adenosina monofosfato cíclico (cAMP) no sistema límbico (hipocampo), bem como no bloqueio da recaptura de neurotransmissores induzida ao longo do tempo de tratamento. Em consequência do acúmulo de serotonina ou de norepinefrina na fenda sináptica, os receptores da serotonina do tipo 1A (5-HT_{1A}) ou do autoreceptor adrenérgico (presente na pré-sinapse) são estimulados, levando à diminuição da ativação neuronal serotoninérgica ou noradrenérgica e à dessensibilização (*downregulation*) de receptores pós-sinápticos. Por isso, no começo do tratamento com o antidepressivo não há aumento relevante da atividade neuronal até os receptores pré-sinápticos se tornarem dessensibilizados, ou seja, as altas quantidades de serotonina ou norepinefrina existentes não são detectadas e os axônios liberam mais neurotransmissor na fenda sináptica, desinibindo a neurotransmissão serotoninérgica ou noradrenérgica. Isso ocorre pelo fato de o tratamento a longo prazo alterar a função e a estrutura dos receptores por meio de alterações de transcrição e translação de suas proteínas, em um processo de plasticidade neuronal que pode levar de 2 a 4 semanas. Esse processo neuronal que ocorre durante o tratamento com antidepressivos depende da sinalização via cAMP. Sucintamente, ocorre aumento da produção de cAMP e ativação da proteinoquinase A (PKA), que, por meio da sua subunidade catalítica, fosforila e ativa o fator de transcrição CREB (*cAMP response element binding protein 1*; proteína de ligação dos elementos responsivos ao cAMP). O CREB induz aumento do fator BDNF (*brain-derived neurotropic factor*; fator

neurotrófico derivado do cérebro) no hipocampo e ativação de tirosinoquinases, as quais estimulam a transcrição de mRNA para produção de novos receptores. É sabido que o BDNF é crítico para o desenvolvimento e a função de neurônios serotoninérgicos, bem como para a elaboração de comportamentos que dependem deste tipo de neurotransmissão. Ao final desse processo, os neurônios pós-sinápticos apresentam maior atividade metabólica e aumento na resposta ao neurotransmissor (no caso, a serotonina ou a norepinefrina).



■ **Figura 16.5** Estrutura química do antidepressivo inibidor de recaptura de serotonina e antagonista α_1-adrenérgico (IRSA) trazodona.

Esses fatos justificam os motivos pelos quais os antidepressivos não produzem efeitos estimulantes ou euforizantes, sendo eficientes nos casos em que haja desequilíbrio nos níveis centrais de neurotransmissores.

Inibidores da monoamina oxidase

A monoaminoxidase (MAO) é uma das enzimas responsáveis pela degradação das catecolaminas e da serotonina (ver *Capítulo 5*). Portanto, a inibição desta enzima causa o acúmulo destes neurotransmissores na fenda sináptica. Embora a inibição da enzima ocorra rapidamente, o efeito antidepressivo não é imediato; há necessidade de uso contínuo dos IMAO por vários dias ou semanas para que o efeito antidepressivo seja observado, como anteriormente comentado. Este é um fato relevante, que deve ser avisado ao proprietário do animal.

Vários IMAO foram introduzidos em terapêutica para uso na espécie humana a partir da década de 1950. Muitos foram abandonados devido aos efeitos colaterais e tóxicos consequentes do seu mecanismo de ação. De fato, a inibição da MAO pode causar aumento súbito da pressão arterial, com risco de hemorragia intracraniana, em indivíduos que consomem alimentos que contêm tiramina (queijos fermentados e vinhos). A tiramina é em geral inativada pela MAO intestinal e hepática, porém, quando a enzima se encontra inibida, grandes quantidades de tiramina ganham a circulação e atingem as terminações nervosas simpáticas, promovendo a liberação de norepinefrina. Esta, por sua vez, não sendo degradada pela MAO, promove o aparecimento de efeitos simpatomiméticos de grande intensidade.

A tranilcipromina (Parnate®) é um IMAO disponível no mercado para ser usado como antidepressivo, porém está sendo abandonado, devido ao aparecimento de outros grupos farmacológicos mais eficientes e com menos efeitos colaterais.

A selegilina (ver Figura 16.2) também é um IMAO e é o mais amplamente empregado em Medicina Veterinária; esse antidepressivo inibe especificamente a MAO do tipo B, e não a MAO do tipo A, que é mais frequentemente encontrada no intestino. A selegilina é utilizada principalmente na síndrome da disfunção cognitiva em cães idosos, embora venha sendo também empregada em cães jovens que apresentam hiperatividade, ansiedade, transtornos do sono e comportamentos estereotipados. A selegilina é também utilizada em gatos senis com déficit cognitivo e com alterações de sono (narcolepsia). O Quadro 16.2 aponta posologias e especialidades farmacêuticas da selegilina para gatos e cães.

O início de ação da selegilina com doses apropriadas em alguns animais ocorre tardiamente, podendo levar

de 4 a 8 semanas para alcançar o efeito terapêutico. Mesmo que a melhora não seja observada após 1 mês de uso, deve-se continuar o tratamento por até 2 meses. Efeitos adversos são incomuns, contudo altas doses podem induzir excitação e comportamento estereotipado em cães. É possível que estes efeitos sejam decorrentes dos compostos sabidamente gerados após a biotransformação da selegelina a L-anfetamina e a L-metanfetamina.

Um fato importante que reduz o risco de intoxicação medicamentosa é não prescrever selegilina em animais tratados com o antiparasitário amitraz, que também é um inibidor da MAO; caso o animal tenha sido banhado com produtos à base amitraz, deve-se aguardar um período de 2 semanas antes de administrar o antidepressivo IMAO. A associação da selegilina com o amitraz desencadeia a síndrome serotoninérgica que é uma condição potencialmente fatal caracterizada por diarreia, hipertermia, ataxia, agitação, tremores musculares, convulsões e coma. O uso de selegilina e de agonistas α_2-adrenérgicos, fenotiazínicos e opioides também deve ser evitado, uma vez que estes afetam os níveis de monoaminas.

Antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos têm uma relevância na história dos medicamentos utilizados como "estimulantes do humor", uma vez que foram uma das primeiras classes de medicamentos utilizadas para tratar a depressão em seres humanos na década de 1950. Desde então, modificações em sua fórmula química ao longo dos anos levaram ao desenvolvimento de outras classes de antidepressivos que desencadeiam menos efeitos colaterais, fazendo com que estes venham sendo gradativamente substituídos. Por outro lado, em Medicina Veterinária, devido ao baixo custo, à eficácia e à boa tolerância ao tratamento, os antidepressivos tricíclicos vêm sendo os mais empregados na clínica de pequenos animais para o tratamento de transtornos comportamentais.

QUADRO 16.2 Posologias e especialidades farmacêuticas dos antidepressivos empregados para cães e gatos.

Antidepressivos	Especialidades farmacêuticas	Posologia
Inibidor da monoamina oxidase (IMAO)		
Selegilina	Deprilan®, Jumexil®, Niar®	Gato: 0,25 a 0,5 mg/kg, 12 a 24 h, VO (iniciar com 0,5 mg/kg) – indicação para senilidade e demência Cão: 0,5 a 1 mg/kg, 24 h, por 6 a 8 semanas
Tricíclicos		
Amitriptilina	Amytri®, ℓ Tryptanol®	Gato: 0,5 a 2 mg/kg, 12 a 24 h VO (iniciar com 0,5 mg/kg, 12 h) Cão: 1 a 2 mg/kg, 12 a 24 h, VO; 0,75 a 2,5 mg/kg,12 h,VO Aves: 1 a 5 mg/kg, a cada 12 h, VO
Clomipramina	Anafranil®, CLO®, Clomicalm®V*	Gato: 0,5 mg/kg, a cada 24 h, VO (caso não haja resposta após 4 semanas, aumentar a dose para 1 mg/kg, a cada 24 h); ou 1 a 5 mg/animal, a cada 24 h Cão: 1 a 3 mg/kg, a cada 12 h, VO (iniciar com 1 mg/kg por semana), com dose de manutenção de 2 mg/kg, a cada 12 h (total de 8 semanas de tratamento) Aves: 3 a 5 mg/kg, 12 a 24 h, VO
Imipramina	Tofranil®, Imipra®	Gato: 0,5 a 1 mg/kg, 12 a 24 h, VO, (iniciar com 0,5 mg/kg, a cada 12 h) Cão: 2,2 a 4,4 mg/kg, 12 a 24 h, VO
Inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS)		

Fluoxetina	Prozac®, Daforin®, Depress®, Fluoxetina®, Fluxene®, Psiquial®, Verotina®, Zyfloxin®, Reconcile®[V]*	Gato: 0,5 a 1 mg/kg, a cada 24 h, VO, por 6 a 8 semanas Cão: iniciar com 0,5 mg/kg e aumentar para 1 mg/kg, a cada 24 h, VO, por 6 a 8 semanas Aves: 1 a 4 mg/kg, a cada 24 h, VO
Fluvoxamina	Luvox®	Gato: 0,25 a 0,5 mg/kg, a cada 24 h, VO, por 6 a 8 semanas Cão: 1 mg/kg, 24 h VO, por 6 a 8 semanas
Paroxetina	Aropax®, Cebrilin®, Deeplin®, Depaxan®, Paxil®, Paxtrat®, Pondera®, Praxetina®, Roxetin®, Zyparox®	Gato: 0,5 mg/kg, a cada 24 h, VO, por 6 a 8 semanas Cão: 1 mg/kg, 24 h, VO, por 6 a 8 semanas Aves: 1 a 2 mg/kg, 12 a 24 h, VO
Sertralina	Zoloft®, Dielof®, Sered®, Serolift®, Tolrest®	Gato: 0,5 mg/kg, 24 h, VO, por 6 a 8 semanas Cão: 1 mg/kg, 24 h, VO, por 6 a 8 semanas
Inibidor de recaptura de serotonina e antagonista α_1-adrenérgicos (IRSA)		
Trazodona	Donaren®	Cão: 2 a 5 mg/kg (podendo chegar a 10 mg/kg), a cada 12 h, VO

VO: via oral. [V]*Produto veterinário não disponível no Brasil.

Os antidepressivos tricíclicos receberam esta denominação por apresentarem três anéis de carbono e hidrogênio na sua estrutura química (ver Figura 16.3); são moléculas quimicamente semelhantes aos neurolépticos fenotiazínicos. Por isso, podem causar efeitos sedativos, cuja intensidade correlaciona-se com a afinidade por receptores histaminérgicos do tipo H_1; apresentam propriedades atropínicas (atividade antimuscarínica), causando midríase, taquicardia, secura na boca (sialosquese), constipação intestinal, retenção urinária e, ainda, confusão mental e delírio se associado com os fenotiazínicos; e bloqueiam também receptores α_1-adrenérgicos, induzindo, no homem, hipotensão postural e retardo do orgasmo.

Os antidepressivos tricíclicos bloqueiam a recaptura neuronal de norepinefrina e serotonina. Os tricíclicos de cadeia lateral que contêm amina terciária (amitriptilina, clomipramina e imipramina) inibem mais eficazmente a recaptura de serotonina e ainda a de norepinefrina, enquanto as aminas secundárias (nortriptilina e maprotilina) inibem principalmente a recaptura de norepinefrina (ver Figura 16.3).

Assim, pode-se considerar que os antidepressivos tricíclicos apresentam três efeitos principais: bloqueiam a recaptura de aminas cerebrais, possuem efeito anticolinérgico e produzem sedação.

Dentre os antidepressivos tricíclicos, a clomipramina, a amitriptilina e a imipramina são os mais estudados em Medicina Veterinária. A clomipramina é o mais potente inibidor de recaptura de serotonina e norepinefrina, dentre os tricíclicos; seu metabólito desmetilclomipramina, mesmo que em menor extensão, também inibe a recaptura de norepinefrina.

No Brasil, não existem produtos veterinários com propriedades antidepressivas licenciados para uso em animais, enquanto nos EUA, o Clomicalm® (cloridrato de clomipramina) foi licenciado para uso em cães em 1998. Em função disto, estudos farmacocinéticos da clomipramina em cães foram realizados com maior detalhamento. Sabe-se, por exemplo, que quando se comparam cães alimentados e em jejum tratados com clomipramina, a taxa de absorção é de 1,18 hora em cães alimentados e de 1,31 hora em cães em jejum; há aumento de 25% na biodisponibilidade em cães alimentados; e o tempo de meia-vida em cães alimentados é de 2 a 9 horas e de 3 a 21 horas em cães em jejum. Considerando a biotransformação, observou-se que a relação clomipramina/desmetilclomipramina em cães é alta (3:1), enquanto em seres humanos é baixa (1:2,5), sendo esse fato associado a um menor efeito anticolinérgico e menor efeito na transmissão noradrenérgica em cães quando comparado aos efeitos em seres humanos.

A indicação de uso da clomipramina tem sido para facilitar os programas de manejo comportamental, em especial nos casos de ansiedade de separação em cães. O uso de clomipramina tem se mostrado eficiente também nos casos de transtornos compulsivos, como perseguir a cauda, e na dermatite acral por lambedura. Resultados insatisfatórios têm sido obtidos no controle de cães agressivos desencadeados por conflitos hierárquicos.

A amitriptilina, para seres humanos, tem sido indicada para amenizar estados de depressão, ansiedade e para certos tipos de dor neuropática ou dor crônica. Age inibindo a recaptura de serotonina e norepinefrina; como também apresenta alguma atividade anti-histamínica, pode ser útil nos casos em que se busca amenizar prurido e um efeito sedativo. Em cães ela tem sido indicada no tratamento da ansiedade de separação, comportamento agressivo e comportamento compulsivo de automutilação. Para gatos a amitriptilina tem sido utilizada para o controle da alopecia psicogênica e para estados de marcação urinária, uma vez que apresenta ação em receptores β2;-adrenérgicos presentes na musculatura lisa da bexiga, o que favorece o seu relaxamento. Por este motivo é também indicada na dose de 5 a 10 mg de amitriptilina por gato com cistite intersticial, mesmo não estando esclarecido se a melhora se deve à modulação do comportamento ou ao efeito analgésico que este medicamento promove. Em aves é indicada para aliviar os sintomas de medo, ansiedade de separação e aqueles ligados à ansiedade generalizada. Seu efeito começa a ser percebido dentro de 2 a 4 semanas do início da administração. A amitriptilina, por ter um gosto amargo e provocar sensação de queimação na boca, pode não ser de fácil aceitação pelos animais a longo prazo. Em gatos, relatos de efeitos adversos causados pela amitriptilina são: ganho de peso, sonolência e diminuição de autolimpeza.

A imipramina tem maior atividade serotoninérgica, pouco efeito anticolinérgico, moderada afinidade por receptores histaminérgicos do tipo H_1 e baixa atividade adrenérgica. Para cães a imipramina é indicada nos casos de ansiedade de separação e em estados eufóricos com micção involuntária frequente. Além disto, um estudo verificou que a administração diária, por via oral, de altas doses de imipramina (10 mg/kg) após 14 dias promoveu melhora significativa no comportamento do tipo depressivo em cães da raça Beagle.

Quanto à toxicidade dos antidepressivos tricíclicos, a arritmia cardíaca fatal pode ocorrer nos casos de ingestão acidental de dose alta (acima de 15 mg/kg); preconiza-se atender o animal prontamente (óbito ocorre dentro de duas horas), fornecendo terapia de suporte/descontaminação do trato gastrintestinal (fluidoterapia com bicarbonato de sódio, lavagem gástrica, administração de carvão ativado e uso de um catártico que não contenha sais de magnésio) e monitoramento da pressão arterial, bem como a realização de eletrocardiograma até a melhora dos sintomas. Este efeito cardiotóxico não deve ser atribuído aos efeitos colaterais anticolinérgicos ou antiadrenérgicos, mas pelo fato de que alguns antidepressivos tricíclicos agem como bloqueadores de canais de sódio. O uso de um antiarrítmico que não afete a condução, como, por exemplo, a lidocaína, é indicado, enquanto a procainamida e a quinidina são contraindicadas. Caso exista a indicação de uso de antidepressivos tricíclicos em animais cardiopatas é recomendado avaliar o risco antes do início da terapia. Além destes efeitos cardiotóxicos, já foram também relatadas, em cães, convulsão e agranulocitose. Vale ressaltar ainda que os antidepressivos tricíclicos são contraindicados nos casos de ceratoconjuntivite seca e glaucoma.

O Quadro 16.2 mostra posologias e especialidades farmacêuticas dos antidepressivos tricíclicos empregados em gatos e cães.

Inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS)

Os medicamentos pertencentes ao grupo dos inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS) foram desenvolvidos a partir de modificações nas moléculas dos antidepressivos tricíclicos descritos anteriormente; esta mudança trouxe maior especificidade no mecanismo de ação. Como o próprio nome do grupo define, são medicamentos que agem por meio de sua maior afinidade pelo bloqueio da recaptura de serotonina e menor afinidade por receptores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos. Esta característica contribui para a diminuição de efeitos colaterais e maior afinidade pelo bloqueio das proteínas de recaptura da serotonina.

Dentre os ISRS têm-se: fluoxetina, paroxetina, sertralina e fluvoxamina. A fluoxetina (ver Figura 16.4), na forma de produto veterinário, é comercializada nos EUA desde de 2007 com o nome de Reconcile® (não disponível no Brasil), na apresentação de comprimido mastigável e sabor de carne, para uso em animais de

companhia.

A fluoxetina é bem absorvida após administração oral (72%) e é biotransformada no fígado pelo citocromo P-450, dando origem à norfluoxetina; este é um metabólito ativo e equipotente, o que contribui para a eficácia deste medicamento, mesmo na administração de 1 vez/dia. Os estudos farmacocinéticos da fluoxetina em cães mostraram que a meia-vida varia de 3 a 13 h, enquanto a de seu metabólito, a norfluoxetina, é de 33 a 64 h. Esta meia-vida longa diminui a chance de ocorrência de efeitos colaterais percebidos para outros antidepressivos quando da descontinuidade de tratamento; entretanto, se faz necessário um intervalo de 14 dias após o término da administração da fluoxetina para se iniciar qualquer tratamento com inibidores da MAO, como, por exemplo, a selegelina e o amitraz (antiparasitário).

A fluoxetina tem sido indicada para o controle de ansiedade de separação, comportamentos compulsivos e comportamento agressivo causado por diferenças de hierarquia em cães. Os ISRS são empregados com sucesso nos casos de crises de medos/fobias crônicas ou agudas, sendo que o resultado tem se mostrado melhor quando associado a outros medicamentos de ação mais rápida. Neste sentido, estudos mais recentes buscam a associação de medicamentos, como, por exemplo, quando se propôs o uso de fluoxetina (1 mg/kg a cada 24 h por 10 semanas, por via oral) associada ao BZD clorazepato (1 mg/kg a cada 24 h, por 4 semanas, por via oral), aliado a um programa comportamental (de recompensa) para o tratamento de crises de ansiedade em cães agressivos ou não agressivos. Ao final de 70 dias de tratamento, não se observaram diferenças entre machos e fêmeas, nem entre cães mais novos e mais velhos; entretanto, cães mais agressivos mostraram melhora significativa dos sintomas em relação aos cães não agressivos.

Em gatos o uso de ISRS é indicado nos estados de marcação urinária, comportamento agressivo, alopecia psicogênica e para amenizar o apetite compulsivo por coisas não comestíveis.

Para aves, em particular, as da família dos psitacídeos, o ISRS que apresenta melhor benefício para o controle de fobias e comportamentos compulsivos, como por exemplo, o distúrbio de arrancamento de penas, é a paroxetina.

A paroxetina em cães tem menor meia-vida quando comparada à fluoxetina. Além disso, pode causar sinais anticolinérgicos como constipação intestinal e sialosquese, tanto em cães como em gatos. Após administração crônica, a paroxetina deve ser descontinuada gradativamente para se evitarem reações de descontinuidade, como aumento da ansiedade.

A sertralina apresenta características semelhantes às da paroxetina e o único efeito adverso descrito foi diarreia, que pode ser evitada iniciando o tratamento com a menor dose e gradativamente aumentando a dose a cada 2 semanas.

Quanto à fluvoxamina, há poucas informações acerca dos efeitos benéficos e/ou adversos em animais de companhia.

Em relação ao citaprolam, um ISRS de uso frequente em seres humanos, um estudo de neuroimagem realizado em cães mostrou haver boa correlação na melhora do comportamento agressivo impulsivo com o índice de ligação do citalopram nos córtices pré-frontal e occipital em receptores 5-HT_{2A} após administração diária, por via oral, na dose de 1 mg/kg por 6 semanas. Por outro lado, o citalopram mostrou toxicidade em um estudo realizado em 10 cães, com a dose de 8 mg/kg/dia de Celexa®, causando óbito em 50% dos animais após 17 a 31 semanas de tratamento, devido à cardiotoxicidade.

O Quadro 16.2 aponta posologia e especialidades farmacêuticas dos ISRS empregados para gatos e cães.

Inibidores de recaptura de serotonina e antagonistas a_1-adrenérgicos (IRSA)

Os inibidores de recaptura de serotonina e antagonistasα_1-adrenérgicos (IRSA) são chamados também de antidepressivos atípicos ou de segunda geração. Dentre os membros deste grupo, a trazodona (Donaren® – ver Figura 16.5) é a mais utilizada em Medicina Veterinária. Foi sintetizada primeiramente na Itália, em 1966, e sua eficácia terapêutica para o tratamento de estados depressivos em seres humanos tem se mostrado comparável à de outros antidepressivos. Apesar de seu mecanismo de ação não estar completamente elucidado, sabe-se que atua como antagonista de receptores 5-HT_{2A}, inibindo a recaptura de serotonina; é também um potente bloqueador de receptores pós-sinápticos α_1-adrenérgicos e antagonista fraco de receptores adrenérgicos pré-

sinápticos do tipo α_2. Seu metabólito, m-clorofenilpiperazina, é um agonista de receptor serotoninérgico. A trazodona não apresenta ação anticolinérgica, entretanto atua moderadamente com atividade anti-histaminérgica e pode ser uma alternativa para animais intolerantes aos efeitos colinérgicos dos antidepressivos tricíclicos.

Em um estudo farmacocinético de dose única de trazodona em 6 cães observou-se que, quando administrada por via oral, induziu sedação leve sem efeitos colaterais evidentes.

Existem alguns relatos de diarreia, vômito e sedação sobre o início do tratamento com trazodona, o que pode ser evitado com o aumento gradativo da dose, até alcançar a dose máxima indicada.

Dentre os antidepressivos, a trazodona é o medicamento com menor risco de convulsão e, em cães anestesiados e tratados com ela, foram observados efeitos muito brandos na função cardíaca quando comparada com doses equivalentes de imipramina.

A indicação de uso da trazodona é para animais que sofrem de fobias moderadas, em especial, fobia a trovoadas. Seu uso tem sido indicado também como terapia sinérgica, sendo associada a outros antidepressivos, como os tricíclicos e ISRS. Em um estudo retrospectivo de 12 anos realizado com 56 cães, a trazodona se mostrou mais eficaz para o tratamento dos transtornos de ansiedade quando utilizada em associação com outros antidepressivos, como os tricíclicos e ISRS, do que isoladamente, além de ser também muito segura. Por outro lado, mesmo em altas doses (10 mg/kg), trazodona parece não ser eficiente para o tratamento de estados depressivos em cães.

Em um estudo realizado com 36 cães, foi mostrado que a trazodona utilizada no período pós-operatório imediato de cirurgias ortopédicas promoveu uma resposta positiva em 89% dos cães em relação à tolerância ao confinamento.

O Quadro 16.2 aponta posologia e especialidade farmacêutica da trazodona empregada para cães.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia do tratamento com medicamentos empregados nos transtornos de comportamento animal, quer seja o medicamento usado isoladamente, em associação ou integrado aos programas comportamentais, dependerá de diversos fatores, os quais contribuem de forma importante para a expressão dos sinais clínicos observados nesses transtornos. Tais fatores vão desde o espaço físico, o agrupamento social, a persistência do fator desencadeante do comportamento e, não menos importante, o comprometimento do proprietário a longo prazo com a terapêutica definida pelo médico-veterinário.

BIBLIOGRAFIA

Amat, M.; Camps, T.; Manteca, X. Stress in owned cats: behavioural changes and welfare implications. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 22, p. 1-10, 2015.

Appleby, D.; Pluijmakers, J. Separation anxiety in dogs. The function of homeostasis in its development and treatment. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, v. 33, p. 321-44, 2003.

Askew, H.R. *Treatment of behavior problems in dogs and cats: a guide for the small animal veterinarian*. 2nd edition. Blackwell Publishing, Oxford (UK); 2003, p. 204-27.

Beaver, B.V. *Comportamento canino: um guia para veterinários*. São Paulo: Roca; 2001. 431 p.

Bennet, S. Cognitive dysfunction in dogs: Pathologic neurodegeneration or just growing older? *The Veterinary Journal*, v. 194, p. 141-142, 2012.

Bérgamo, M.; Pereira, R.E.P.; Zappa, V. Automutilação em psictacídeos. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*, Ano VII, n. 12, 2009.

Broom, M.D.; Kennedy, J.M. Stereotypies in Horses: their relevance to welfare and causation. *Equine Veterinary Education*, v. 5, p. 151-154, 1993.

Costa, M.J.R.P.; Pinto, A.A. Princípios de etologia aplicada ao bem-estar animal. In: Del-Claro, K., Prezoto, F. *As distintas faces do comportamento animal*. Jundiaí: SBEt-Sociedade Brasileira de Etologia & Livraria Conceito; 2003. p. 211-23.

Comai, S.; Tau, M.; Gobbi, G. The psychopharmacology of aggressive behavior: a translational approach. *Journal of Clinical*

Psychopharmacology. v. 32, p. 83-94, 2012.

Crowell-Davis, S.L.; Seibert, L.M.; Sung, W.; Parthasarathy, V.; Curtis, T.M. Use of clomipramine, alprazolam, and behavior modification for treatment of storm phobia in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, v. 222, p. 744-8, 2003.

Dodman, N.H.; Normile, J.A.; Shuster, L.; Rand, W. Equine self-mutilation syndrome (57 cases) *J Am Vet Med Assoc*, v. 204, p. 1219-1223, 1994.

Eilam, D.; Zor, R.; Szechtman, H.; Hermesh, H. Rituals, stereotypy and compulsive behavior in animals and humans. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 30, p. 456-471, 2006.

Esperidião-Antonio,V.; Majeski-Colombo, M.; Toledo-Monteverde, D.; Moraes-Martins, G.;, Fernandes, J. J. Assis, M. B.; Siqueira-Batista, R. Neurobiologia das emoções. *Rev Psiq Clín*, v. 35, p. 55-65, 2008.

Fogle, B. *The dog's mind*. 1 ed. England, Micclesex: Phelam Books; 1992, 201 p.

Garner, J.P.; Meehan, C.L.; Mench, J.A. Stereotypies in caged parrots, schizophrenia and autism: evidence for a common mechanism. *Behavioural Brain Research*, v. 145, p. 125-134, 2003.

Gruen, M.E.; Roe, S.C.; Griffith, E.; Hamilton, A.; Sherman, B.L. Use of trazodone to facilitate postsurgical confinement in dogs. *JAVMA*, v. 245, p. 296-301, 2014.

Gruen, M.E.; Sherman, B.L. Use of trazodone as an adjunctive agent in the treatment of canine anxiety disorders: 56 cases (1995-2007). *JAVMA*, v. 233, p. 1902-1907, 2008.

Gunn-Moore, D.A. Cognitive dysfunction in cats: clinical assessment and management. *Topics in Companion Animal Medicine*, v. 26, p. 17-24, 2001.

Hausberger, M.; Gautier, E.G.; Biquand, V.; Lunel, C.; Jego, P. Could work be a source of behavioural disorders? A study in horses. *PLoS ONE*, v. 4, p. e7625-e7624, 2009.

Hennessy, M.B.; McCowan, B.; Jiang, J.; Capitanio, J.P. Depressive-like behavioral response of adult male *rhesus* monkeys during routine animal husbandry procedure. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, v. 8, p. 1-8, 2014.

Hugo, C., Seierb, J.; Mdhlulib, C; Daniel, S.C.W.; Harveyd, B.H.; Toite, D.D.; Wolfe-Cooteb, S.; Dan, D.N.; J. Stein, J. Fluoxetine decreases stereotypic behavior in primates. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 27, p. 639-643, 2003.

Horwitz, D.; Neilson, J.C. Comportamento canino & felino. Porto Alegre: Artmed; 2008. 662 p.

Jay, A.R.; Krotscheck, U.; Parsley, E., Benson, L., Kravitz, A., Mulligan, A.; Silva, J.; Mohammed, H.; Schwark, W.S. Pharmacokinetics, bioavailability, and hemodynamic effects of trazodone after intravenous and oral administration of a single dose to dogs. *Am J Vet Res*, v. 74, p. 1450-1456, 2013.

King, J.N.; Simpson, B.S.; Overall. K.L.; Appleby, D., Pageat, P., Ross, C.; Chaurand, J.P.; Heath, S., Beata. C., Weiss, A.B.; Muller, G., Paris, T., Bataille, B.G., Parker, J.; Petit, S.; Wren, J. Treatment of separation anxiety in dogs with clomipramina: results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, mullticenter clinical trial. *Applied Animal Behavior Science*, v. 67, p. 255-275, 2000.

Ghaffari, M.S.; Khorami, N.; Marjani, M.; Aldavood, S.J. Penile self-mutilation as na unusual sign of a separation-related problem in a crossbreed dog. Journal of Small Animal Practice, v.48, p. 651-653, 2007.

Lafer, B.; Vallada Filho, H.P. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. *Rev Bras Psiquiatria*, v. 21, p. 12-17, 1999.

Landsberg, G.; Araujo, J.A. Behavior Problems in Geriatric Pets. *Vet Clin Small Anim*, v. 35, p. 675-698, 2005.

Landsberg, G.; Hunthausen, W.; Ackerman, L. *Problemas comportamentais do cão e do gato*. São Paulo: Roca; 2004. 492 p.

Lore, I.; Haug, D.V.M. Canine aggression toward unfamiliar people and dogs. *Vet Clin Small Anim*, v. 38, p. 1023-1041, 2008.

McCrave, E.A. Diagnostic criteria for separation anxiety in the dog. Veterinary Clinics of North America. *Small Animal Practice*, v. 21, p. 247-256, 1991.

Meyer, L.R.; Albuquerque, V.B.; Oliveira, G.K. Coprofagia como distúrbio comportamental em cães: revisão de literatura. Campo Digital: *Rev Ciências Exatas e da Terra e Ciências Agrárias*, v. 9, p. 49-55, 2014.

Moesta, A. Vet med today: animal behavior case of the month. *JAVMA*, v. 244, p. 1149-1152, 2014.

Moesta, A.; Crowell-Davis, S. Intercat aggression – general considerations, prevention and treatment. *Tierärztliche Praxis Ausg K Kleimtiere*, v. 39, p. 97-104, 2011.

Moreira, H.I.C.D. Problemas comportamentais nos animais de companhia. 123 f. Dissertação (Mestrado) Universidade Técnica de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, 2011.

Moyer, K.E. The psychobiology of aggression. New York: Harper & Row, 1976.

Overall, K.L.; Dunham, A. Clinical features and outcomein dogs and cats with obsessive-compulsive disorder: 126 cases. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 221, p. 1445-1451, 2002.

Pachaly, J.R.; Werner, P.R., Schimanski, J.C., Ciffoni, E.M.G. Estresse por captura e contenção em animais selvagens. *Hora Vet*, v. 13, p. 47-52, 1993.

Parthasarathy, V; Crowell-Davis, L.S. Relationship between attachment to owners and separation anxiety in pet dogs (*Canis lupus familiaris*). *Journal of Veterinary Behavior*, v. 1, p. 109-120, 2006.

Randrup, A.; Munkvad, I. Stereotyped Behavior. *Pharmac Therap B*, v. 1, p. 757-768, 1975.

Schwartz, S. Separation anxiety syndrome in cats: 136 cases (1991-2000). *J Am Vet Med Assoc*, v. 220, p. 1028-33, 2002.

Schwartz, S. Separation anxiety syndrome in dogs and cats. *JAVMA*, v. 222, p. 1526-1532, 2003.

Seyle, H. Stress in health and disease. Boston: Butterworth. In: Selye, H. Stress, a tensão da vida. São Paulo: Ibrasa – Instituição Brasileira de Difusão Cultural, 1959.

Sherman, B.L.; Daniel S. Mills, D. S. Canine anxieties and phobias: an update on separation anxiety and noise aversions. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, v. 38, p. 1081-1106, 2008.

Soares, M.G.; Telhado, J.; Paixão, R.L. Avaliação da percepção de proprietários de cães residentes em apartamentos no município de Niterói-RJ sobre os sinais da síndrome de ansiedade de separação em animais. *Archives of Veterinary Science*, v. 17, p. 10-17, 2012.

Steimer, T. The biology of fear and anxiety-related bahavior. The biology of fear- and anxiety-related behaviors dialogues in clinical. *Neuroscience*, v. 4, p. 231-249, 2002.

Stein, D.J.; Dodman, N.H.; Borchelt, P.; Hollander, E. Behavioral disorders in veterinary practice: relevance to psychiatry. *Comprehensive Psychiatry*, v. 35, p. 275-285, 1994.

Steiner, D.; Alberton, L.R.; Martins, W. Del Conte. Aerofagia em equinos: revisão de literatura. *Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR*, v. 16, n. 2, p. 185-190, 2013.

Telhado, J. Contribuição ao estudo de dermatite de lambedura em cães. 140 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, SP, 1997.

Thomas, D. E.; Lee, J.A.; Hovda, L.R. Retrospective evaluation of toxicosis from selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants: 313 dogs (2005-2010). *J Vet Emerg Med Crit Care*, v. 22, p. 676-681, 2012.

Vickery, S. S; Mason, G. J. Stereotypy and perseverative responding in caged bears: further data and analyses. Applied animal behaviour. *Science*, v. 91, p. 247-260, 2005.

Yalcin, E.; Aytug, N. Use of fluoxetine to treat stereotypical pacing behavior in a brown bear (Ursus arctos). *Journal of Veterinary Behavior*, v. 2, p. 73-76, 2007.

17

Contenção Química e Anestesia de Animais Selvagens

Caio Filipe Motta Lima | André Nicolai E. Silva

INTRODUÇÃO

A anestesiologia sempre caminhou em conjunto com a evolução da medicina de animais selvagens, visto que para realização de grande parte dos procedimentos nestes animais se requer contenção química ou mesmo anestesia.

Nos últimos anos a medicina de animais selvagens tem se desenvolvido de forma acelerada no Brasil, com o ingresso de muitos profissionais em zoológicos, centros de reabilitação, criadouros, projetos de conservação em vida livre e em clínicas de *pets* exóticos, onde tem ficado cada dia mais frequente o recebimento de diferentes espécies animais.

Diante deste cenário é importante que o médico-veterinário se atualize em técnicas de contenção química e anestesia, seja para sua prática diária ou mesmo para realização de atendimentos emergenciais.

A diversidade de espécies entre os animais selvagens é imensa, e com frequência não há muitas referências de literatura específicas sobre anestesiologia de algumas espécies. Dessa forma, torna-se imprescindível o conhecimento da farmacologia, pois é por intermédio da associação destes conhecimentos com aqueles de biologia e fisiologia de cada espécie que poderá ser determinado o protocolo ideal contendo os agentes farmacológicos mais adequados para serem utilizados em determinada situação.

Recomenda-se fortemente que sejam vistos os capítulos anteriores sobre a atuação de medicamentos no sistema nervoso central (*Capítulos 10, 11, 12, 14, 15 e 16*), e que antes da contenção química ou anestesia de um animal selvagem seja realizada uma revisão sobre manejo, biologia, fisiologia e anestesiologia (se houver) da espécie em questão.

Este capítulo não pretende fornecer protocolos específicos de contenção química e anestesia para animais selvagens, e sim oferecer conceitos básicos de farmacologia das diferentes associações anestésicas e os critérios que devem ser avaliados para escolha do protocolo ideal em cada situação. Assim, cabe a cada médico-veterinário utilizar estas ferramentas como um guia para tomada de decisão sobre o protocolo a ser utilizado.

Inicialmente, neste capítulo são apresentados os grupos farmacológicos e as associações medicamentosas mais empregados em geral em animais selvagens, seguidos de considerações sobre a seleção do protocolo, os agentes mais empregados em mamíferos, aves e répteis, bem como uma abordagem sobre dor e analgesia em animais selvagens.

GRUPOS FARMACOLÓGICOS

Anestésicos dissociativos

Em termos gerais os anestésicos dissociativos induzem anestesia e amnésia pela dissociação funcional do sistema nervoso central (SNC), resultando em imobilização, amnésia, analgesia e catalepsia. Análises eletroencefalográficas indicam que a depressão do sistema talamocortical ocorre juntamente com a ativação do sistema límbico.

Os anestésicos dissociativos apresentam elevado índice terapêutico, rápido início de ação e promovem efetiva contenção química. No sistema cardiovascular possuem ação simpatomimética, levando ao aumento da frequência cardíaca e hipertensão, mas o débito cardíaco normalmente permanece estável ou apresenta discreto aumento. Produzem padrão respiratório apnêustico, caracterizado por inspiração prolongada e tempo expiratório relativamente curto; de maneira geral mantêm a função respiratória estável. Os reflexos orais, oculares e de deglutição permanecem inalterados.

Os anestésicos dissociativos podem ser administrados por via intramuscular, característica muito importante na anestesia de animais selvagens, nos quais é difícil o acesso venoso inicial. A administração intramuscular produz períodos de contenção química e de recuperação mais prolongados se comparada à aplicação intravenosa.

De maneira geral, as espécies animais respondem a doses médias em que a contenção química inicial é efetiva; o aumento das doses acima desta média não reduz o tempo de indução e não aumenta substancialmente o tempo de imobilização, mas prolonga significantemente o tempo de recuperação. Ou seja, doses muito elevadas para o padrão da espécie levam a recuperações prolongadas e conturbadas, e não apresentam vantagens clínicas importantes.

Como a grande maioria dos procedimentos em animais selvagens requer contenção química prévia, as características descritas fazem com que a anestesia dissociativa seja a mais utilizada nestes animais, especialmente em mamíferos.

Os anestésicos dissociativos apresentam como principais efeitos adversos a elevação do tônus muscular, levando a rigidez e espasmos musculares, e a redução do limiar convulsivo por ativação do sistema límbico. Durante a recuperação podem produzir grave ataxia e excitação, e não há antagonistas para os efeitos desses agentes. Devido a estes efeitos os anestésicos dissociativos dificilmente são utilizados isolados; a maioria dos protocolos utilizados em animais selvagens inclui diferentes associações com agonistas de receptores α_2-adrenérgicos, benzodiazepínicos e opioides.

Os anestésicos dissociativos mais utilizados são a cetamina e a tiletamina. Ambos produzem padrões de anestesia dissociativa similares, no entanto, a tiletamina é significantemente mais potente e tem maior potencial de produzir atividades convulsivas. Por este motivo, a tiletamina só está disponível comercialmente em associação com benzodiazepínico zolazepam, tornando a incidência de convulsões consideravelmente reduzida.

Benzodiazepínicos

Os efeitos principais dos benzodiazepínicos são sedação, ansiólise, atividade anticonvulsivante, relaxamento muscular e amnésia. Os benzodiazepínicos apresentam poucos efeitos colaterais, com elevado índice terapêutico. Quando associados eles reduzem significativamente as doses de agentes anestésicos injetáveis e a concentração alveolar mínima (CAM) de anestésicos inalatórios. Em doses clínicas apresentam efeitos mínimos na frequência cardíaca, na contratilidade vascular e na pressão arterial. Em geral mantêm estabilidade respiratória, mas podem causar depressão respiratória, principalmente quando associados com anestésicos ou outros sedativos.

Os benzodiazepínicos mais utilizados em animais selvagens são midazolam, diazepam e zolazepam; este último está disponível comercialmente apenas em associação com a tiletamina. Os efeitos dos benzodiazepínicos podem ser revertidos com a utilização do antagonista competitivo do receptor, o flumazenil.

Agonistas de receptores α_2-adrenérgicos

Os receptores α_2-adrenérgicos no SNC têm localização pré-sináptica em neurônios noradrenérgicos; portanto, sua estimulação produz *feedback* negativo na liberação de noroepinefrina, promovendo assim redução da

liberação do neurotransmissor. Dessa forma produz relaxamento muscular profundo, sedação, analgesia e redução dos requerimentos de anestésicos.

Estes receptores também são encontrados na musculatura vascular lisa, porém, neste caso, têm localização pós-sináptica, e quando ativados produzem vasoconstrição periférica. Esta leva ao aumento da resistência vascular e do tônus vagal mediado por barorreceptores. O resultado é redução da frequência e do débito cardíaco, com a pressão arterial podendo manter-se dentro dos valores de normalidade.

Os efeitos dos α_2-agonistas sobre a pressão arterial variam, podendo apresentar hipertensão (por atuação em receptores alfa-adrenérgicos pós-sinápticos) ou hipotensão (por atuação em receptores α_2-adrenérgicos pré-sinápticos do SNC). O resultado clínico desta relação varia de acordo com o agente α_2-agonista utilizado, a via de administração, a dose, o tempo em relação à aplicação inicial, a espécie animal e o medicamento associado a ele.

Os efeitos adversos mais relevantes são a bradicardia e eventuais bradiarritmias, como parada sinusal e bloqueios atrioventriculares. Como consequência da vasoconstrição pode ocorrer dificuldade para o acesso venoso e a leitura do oxímetro de pulso. Pode-se também observar mucosas cianóticas mesmo com valores de pressão parcial de oxigênio (PaO_2) normais, como resultante do fluxo sanguíneo lento acompanhado de vasoconstrição. Discreta a moderada depressão respiratória e inibição da termorregulação podem ocorrer, levando a hipertermia ou hipotermia, dependendo da situação.

Os agonistas de receptores α_2-adrenérgicos mais utilizados em animais selvagens são: xilazina, detomidina, medetomidina e dexmedetomidina. Em geral as ações farmacológicas são parecidas, mas varia a especificidade ao receptor α_2-adrenérgico, duração dos efeitos e compatibilidade entre as diferentes espécies animais.

A medetomidina e a dexmedetomidina são mais potentes e específicas que os demais. No entanto, a medetomidina não está disponível comercialmente no Brasil e a dexmedetomidina (Precedex® – 100 µg/mℓ) está disponível comercialmente apenas para seres humanos em concentrações muito baixas.

Os efeitos dos α_2-agonistas podem ser revertidos com a utilização dos antagonistas: ioimbina, tolazolina e atipamezol.

Opioides

Os opioides são principalmente utilizados para analgesia (para detalhes, ver *Capítulo 15*), mas também podem apresentar em algumas espécies animais ação sedativa e, portanto, são amplamente utilizados em protocolos anestésicos em animais selvagens, potencializando outros sedativos e anestésicos injetáveis e inalatórios.

Estes medicamentos interagem com receptores opioides específicos, sendo os mais conhecidos e de maior importância clínica os receptores *mu* e *kappa*. Os opioides são divididos entre agonistas totais, agonistas parciais, agonistas-antagonistas (agonistas de receptor *mu* e antagonistas de receptor *kappa*) e antagonistas puros. Os opioides mais utilizados em animais selvagens são:

- **Agonistas totais**: morfina, tramadol, meperidina, fentanila, etorfina, carfentanila, tiafentanil
- **Agonistas parciais**: buprenorfina (agonista apenas de receptor *mu*)
- **Agonistas-antagonistas**: butorfanol e nalbufina
- **Antagonistas puros**: naloxona, naltrexona e diprenorfina (específico para reverter os efeitos da etorfina).

A maioria dos opioides apresenta efeitos cardiovasculares mínimos, mas bradicardia pode ocorrer quando utilizadas doses elevadas. O principal efeito adverso é depressão respiratória e este efeito é agravado com associação com sedativos e anestésicos.

Etorfina, carfentanila e tiafentanil são conhecidos como opioides superpotentes e são utilizados especificamente para imobilização de animais selvagens, especialmente para animais de grande porte. Pela sua alta potência, a disponibilidade imediata de antagonistas faz-se obrigatória para seu uso, não só para reverter os efeitos nos animais, mas também como precaução no caso de eventuais acidentes em seres humanos. Nenhum destes medicamentos está disponível atualmente no Brasil.

Caso seja necessário, os opioides podem ser associados em todos os protocolos que são descritos a seguir,

incorporando analgesia ao procedimento e potencializando os efeitos dos demais medicamentos.

ANESTESIA EQUILIBRADA

Não é possível encontrar todas as características desejadas para anestesia de um animal selvagem em um único medicamento. Portanto, normalmente são utilizados dois ou mais medicamentos visando reduzir as doses, aumentar a potência, atingir um plano estável e seguro de anestesia com bom relaxamento muscular e analgesia, melhorando a recuperação e minimizando os efeitos colaterais. A maioria das associações utilizadas em animais selvagens incluem um anestésico dissociativo e um sedativo.

Associação de anestésico dissociativo com benzodiazepínico

A associação de benzodiazepínicos aos anestésicos dissociativos é comumente utilizada em uma grande variedade de espécies de animais selvagens. Esta associação promove anestesia suave com poucos efeitos cardiorrespiratórios, com uma tendência de prevalência dos efeitos simpatomiméticos dos dissociativos. Os benzodiazepínicos promovem relaxamento muscular e efeito anticonvulsivo, balanceando assim os efeitos adversos dos anestésicos dissociativos.

Cetamina e midazolam

A associação de cetamina com midazolam é uma boa escolha para qualquer animal que tenha suspeita de doenças cardiovasculares ou distúrbios sistêmicos graves, pela sua ampla margem de segurança e natureza cardioprotetora, sendo uma das principais indicações para pacientes hemodinamicamente instáveis.

Este protocolo promove contenção química efetiva para procedimentos rápidos e pouco invasivos, como coleta de amostras, pesagem, transportes rápidos e imobilização prévia à anestesia geral.

A utilização do diazepam para contenção química é limitada pela pobre absorção deste por via intramuscular. Caso seja utilizado por esta via recomenda-se que seja aplicado entre 5 e 15 min antes da cetamina.

O tempo de imobilização em geral é curto, de 20 a 40 min, e em muitas espécies é comum o despertar repentino. Recomenda-se, portanto, atenção aos reflexos dos animais para avaliação da necessidade de suplementação.

No Brasil atualmente está disponível comercialmente apenas o midazolam (Dormonid®, Dormire®, Dormium®, Hipnazolam® – 1 ou 5 mg/mℓ) de utilização humana, pouco concentrado, dificultando assim sua utilização em animais de grande porte, devido à necessidade de grande volume.

Tiletamina e zolazepam

Esta associação está disponível comercialmente (Zoletil®, Telazol®) com partes iguais do anestésico dissociativo tiletamina e do benzodiazepínico zolazepam; não é possível utilização separada de nenhum dos dois princípios ativos.

Esta associação é mais potente que a descrita anteriormente; promove imobilização efetiva com volumes reduzidos e com indução rápida, mesmo em animais estressados. Devido a estas características esta é a associação de escolha em situações de manejo em que a estimativa da dose é pouco precisa e é essencial a imobilização rápida, como, por exemplo, na captura de animais em fuga e de animais em vida livre sem contenção física prévia.

Este protocolo promove contenção química efetiva e com ampla margem de segurança em uma grande variedade de espécies animais e possibilita realização de procedimentos mais invasivos e prolongados que o protocolo descrito anteriormente.

O período de imobilização varia entre 45 e 90 min e a recuperação é, em geral, lenta e previsível. É comum em muitas espécies animais a observação de períodos prolongados e conturbados de recuperação; portanto, recomenda-se que não seja realizada suplementação de tiletamina com zolazepam após a imobilização inicial. Em caso de suplementação sugere-se a utilização de cetamina por via intravenosa ou a utilização de algum

anestésico geral, caso seja necessário.

Pode-se observar também sialorreia intensa, convulsões e rigidez muscular com o uso dessa associação.

Associação de anestésico dissociativo com agonista α_2-adrenérgico

Associações com agonistas α_2-adrenérgicos reduzem a dose necessária do anestésico dissociativo e minimizam a excitação, o aumento do tônus muscular e a sialorreia provocada por estes. Em contrapartida, a estimulação cardíaca promovida pelos anestésicos dissociativos compensa parcialmente as bradicardias provocadas pelos agonistas α_2. Por isso esta associação se tornou muito comum em animais selvagens.

As vantagens desta associação incluem indução e recuperação suaves, bom relaxamento muscular, analgesia, reversibilidade e o uso de doses baixas de anestésico dissociativo. As desvantagens incluem os efeitos adversos descritos para os agonistas α_2-adrenérgicos, com destaque para as alterações cardiovasculares como bradicardia, bradiarritmias e vasoconstrição periférica. Esta última, quando associada aos efeitos simpatomiméticos dos anestésicos dissociativos, pode levar a hipertensão, principalmente quando utilizados agonistas α_2 seletivos, como medetomidina e dexmedetomidina. Portanto, todas associações com α_2-agonistas devem ser utilizadas com cautela, sendo contraindicadas em animais cardiopatas.

Doses mais elevadas de cetamina associadas a doses mais baixas de agonistas α_2 levam a indução mais rápida e frequência cardíaca mais alta. Por outro lado, doses mais elevadas de agonistas α_2 associadas a doses mais baixas de cetamina levam a recuperação mais rápida, aumentam o potencial de reversibilidade e são normalmente acompanhadas de bradicardia.

Se comparada com as associações com benzodiazepínicos, a anestesia dissociativa combinada com um agonista α_2-adrenérgico promove maior relaxamento muscular, permite realização de procedimentos um pouco mais invasivos e apresenta melhor qualidade de recuperação.

As diferenças entre as associações com os diversos agonistas α_2-adrenérgicos variam muito de acordo com a espécie animal em questão. Mas, de maneira geral, a medetomidina e a dexmedetomidina apresentam vantagens, pois, por serem mais específicas e potentes, reduzem em até cinco vezes as doses do anestésico dissociativo, produzem indução mais rápida e apresentam maior potencial de reversibilidade, levando a recuperação mais rápida e tranquila.

Associação de anestésico dissociativo com agonista α_2-adrenérgico e benzodiazepínico

Em busca de uma anestesia equilibrada também podem ser utilizadas diferentes associações entre anestésico dissociativo, agonista α_2-adrenérgico e benzodiazepínico. Com estas associações é possível redução das doses de todos os medicamentos utilizados. As principais vantagens são: melhor qualidade de recuperação; maior relaxamento muscular; maior tempo de imobilização; potencial de reversibilidade e maior estabilidade da função cardiorrespiratória.

Os efeitos adversos são semelhantes aos descritos para os diferentes medicamentos quando administrados individualmente, no entanto, com doses reduzidas, estes se apresentam em menor incidência.

Associação de benzodiazepínico, agonista α_2-adrenérgico e opioide

Com frequência na medicina de animais selvagens é requerida uma recuperação rápida após o procedimento de contenção química e, portanto, nos últimos anos novas pesquisas estão sendo desenvolvidas em busca de protocolos totalmente reversíveis.

Para o desenvolvimento de protocolos com potencial de reversão total, são utilizadas diferentes associações entre benzodiazepínicos, agonistas α_2-adrenérgicos e opioides; no entanto, nem sempre são utilizadas as três classes farmacológicas para essa associação.

Neste protocolo não é utilizado nenhum anestésico e, portanto, há necessidade de um plano de sedação profunda, que permita a imobilização do animal para realização de procedimentos pouco invasivos. Assim que necessário pode ser realizada a reversão total dos efeitos de todos os medicamentos utilizados, mediante do

emprego dos seus respetivos antagonistas, levando a recuperação completa em poucos minutos, dependendo da espécie animal.

Ainda há poucas publicações com a utilização deste tipo de associação em animais selvagens e o mais comumente descrito é a associação de midazolam, medetomidina e butorfanol, e posterior reversão com flumazenil, atipamezol e naloxona. Estão sendo testadas associações com diferentes agentes farmacológicos e em diferentes espécies.

Este tipo de associação, no entanto, apresenta algumas particularidades importantes. A indução pode ser lenta e não se deve estimular o animal durante os primeiros 10 min após a aplicação. Em animais excitados, com grande quantidade de catecolaminas circulantes, o efeito dos sedativos é menor, e neste caso pode ser necessário aplicação de um anestésico para que se atinja imobilização satisfatória do animal. Portanto, este protocolo deve ser utilizado preferencialmente em ambientes controlados.

É comum o despertar repentino, principalmente após estímulos de dor ou de som. Dependendo da espécie animal em questão, isto pode representar um elevado risco para equipe; portanto, deve-se manter atenção constante aos reflexos do animal e realizar a suplementação com anestésicos dissociativos ou gerais sempre que necessário.

Com relação à função cardiorrespiratória predominam os efeitos dos agonistas α_2-adrenérgicos, podendo apresentar bradicardia, bradiarritmias e depressão respiratória.

ANTAGONISTAS

Três grupos farmacológicos utilizados comumente em animais selvagens possuem antagonistas: os benzodiazepínicos, os agonistas α_2-adrenérgicos e os opioides; isso possibilita recuperação mais rápida e também maior segurança ao procedimento pela possibilidade de reversão em caso de emergência.

No entanto, também é necessário conhecer a farmacologia dos antagonistas e as particularidades clínicas de seu uso. Primeiramente não se deve administrar antagonistas até que tenham se passado pelo menos 45 min da última administração do anestésico dissociativo, uma vez que a duração dos efeitos deste último é de cerca de 30 a 45 min.

No caso do uso de antagonistas opioides, deve-se lembrar que estes antagonizam inclusive os efeitos dos opioides endógenos; sendo assim, não é recomendado seu uso caso seja requerida analgesia após o procedimento.

O antagonismo dos efeitos dos benzodiazepínicos geralmente não se faz necessário, visto que apresentam efeitos cardiorrespiratórios mínimos e o antagonismo pode levar a excitação. Portanto, o flumazenil (Lanexat®) é utilizado normalmente em animais que apresentem descompensação cardiorrespiratória, em casos de sobredose de benzodiazepínicos, ou quando o manejo requer uma recuperação mais rápida, como no caso de animais de vida livre que serão soltos imediatamente após a imobilização.

Já os efeitos dos agonistas α_2-adrenérgicos são revertidos, sempre que possível, no final do procedimento, visando à recuperação mais rápida e à estabilização da função cardíaca. A ioimbina (Yomax®) é utilizada na maioria das espécies para antagonizar os efeitos da xilazina; é o único antagonista α_2-adrenérgico disponível no Brasil atualmente. A tolazolina é utilizada para antagonizar xilazina especialmente em ruminantes. O atipamezol é um antagonista com elevada seletividade e é utilizado para antagonizar os efeitos da medetomidina e da dexmedetomidina em todas as espécies animais.

Os antagonistas agem mais rápido se administrados por via intravenosa; no entanto, vale ressaltar que por esta via podem levar a mudanças drásticas e rápidas na função cardiovascular. Como em geral administrações intramusculares apresentam os mesmos efeitos com variação de poucos minutos, esta via é preferida, com exceção dos casos de emergências ou por particularidades de determinadas espécies animais.

Ao utilizar os antagonistas deve-se atentar para o tempo de biotransformação do medicamento utilizado, pois caso o efeito do antagonista cesse antes da completa biotransformação do agente sedativo, poderá ocorrer uma nova sedação do animal.

O Quadro 17.1 mostra as principais características apresentadas pelas associações de medicamentos

empregados para contenção química e anestesia em animais selvagens.

ANTICOLINÉRGICOS

Tradicionalmente as bradicardias provocadas por agonistas α_2-adrenérgicos eram controladas com a utilização de medicamentos anticolinérgicos como a atropina. No entanto, frequências cardíacas baixas não necessariamente precisam ser tratadas se o débito cardíaco e a perfusão forem satisfatórios. A elevação da frequência cardíaca promovida pela atropina, associada à vasoconstrição promovida pelos agonistas α_2-adrenérgicos podem levar à grave hipertensão, sem melhorar a oxigenação. Portanto, atualmente o uso de anticolinérgicos é contraindicado neste contexto; em casos em que é clinicamente necessário o tratamento desta bradicardia recomenda-se a utilização do antagonista α_2-adrenérgico específico.

QUADRO 17.1 Principais características gerais apresentadas pelas associações de medicamentos empregados para contenção química e anestesia em animais selvagens. Deve ser salientado que há uma grande variação dos efeitos, dependendo da espécie animal, do medicamento e das doses utilizadas. As características estão descritas de formas qualitativa e comparativa, visando à comparação dos protocolos entre si.

Protocolo	Tempo de indução	Tempo de procedimento	Tempo de recuperação	Qualidade de recuperação	Relaxamento muscular	Principais efeitos adversos	Particularidades
Cetamina + midazolam	Médio	Curto	Moderado	Boa	Regular	Possibilidade de despertar repentino. Rigidez muscular em algumas espécies	Excelente estabilidade cardiorrespiratória Recomendado para pacientes debilitados Possibilita procedimentos curtos e pouco invasivos Não é recomendado uso em herbívoros sem associação com agonista α_2-adrenérgico
Tiletamina + zolazepam	Rápido	Moderado	Prolongado	Regular	Regular	Recuperação prolongada e conturbada. Rigidez muscular. Convulsões	Indução rápida com volume baixo e ampla margem de segurança. Não é recomendado uso em Herbívoros sem associação com agonista α_2-adrenérgico
Cetamina + agonista α_2-adrenérgico	Médio	Moderado	Moderado	Boa	Bom	Bradiarritmias. Hipertensão ou hipotensão. Êmese. Depressão respiratória. Inibição da termorregulação	Potencial de reversão parcial com recuperação rápida e tranquila
Cetamina +	Médio	Moderado	Rápido	Muito boa	Excelente	Idem ao anterior, mas em	Possibilidade de redução

midazolam + agonista α_2-adrenérgico						menor proporção pela redução das doses do agonista α_2-adrenérgico	das doses, aumentando o potencial de reversibilidade e o relaxamento muscular, bem como promovendo maior estabilidade cardiorrespiratória se comparado com o uso isolado destes medicamentos
Benzodiazepínico + agonista α_2-adrenérgico + opioide	Lento	Curto	Muito rápido (se fizer uso de antagonista)	Excelente	Excelente	Despertar repentino, bradiarritmias	Potencial de reversão total Recuperação rápida e tranquila, se fizer uso de antagonista. Deve-se atentar ao plano de sedação atingido, devido à ausência de anestésico no protocolo

SELEÇÃO DO PROTOCOLO

Não há protocolos e doses ideais específicos para cada espécie, e tampouco há uma fórmula específica para escolha do protocolo ideal. Para cada situação, no entanto, há critérios básicos que devem ser considerados. Desta forma, antes da escolha do protocolo de contenção química ou anestesia deve-se levar em consideração:

- **Espécie**: estudar a biologia, a fisiologia e as particularidades da farmacodinâmica e farmacocinética dos medicamentos para espécie em questão. Caso não haja dados específicos para espécie, é necessário extrapolar de outras espécies taxonomicamente próximas ou mesmo de animais domésticos
- **Indivíduo**: Avaliar a condição clínica atual e o histórico clínico do indivíduo; a presença de doenças preexistentes podem influenciar a escolha dos medicamentos. Também deve-se avaliar o histórico de anestesias do indivíduo
- **Procedimento**: avaliar o grau de invasividade e o tempo esperado para realização do procedimento. É necessário planejar o procedimento e os medicamentos que serão utilizados do início ao fim; isto fará diferença na determinação do melhor protocolo inicial
- **Analgesia**: avaliar se o animal apresenta estímulos de dor preexistente e se haverá estímulos de dor durante e depois do procedimento; assim, pode-se selecionar os melhores medicamentos analgésicos e em qual momento serão administrados
- **Experiência da equipe**: avaliar a experiência da equipe com a espécie e com os medicamentos em questão auxiliará na determinação de um protocolo seguro
- **Segurança da equipe**: o trabalho com animais selvagens com frequência envolve anestesia de animais perigosos; portanto, ao selecionar os medicamentos e as doses se deve primar sempre pela segurança da equipe, atentando para possibilidade de despertar repentino
- **Condições de manejo**: os medicamentos e doses utilizados em animais condicionados, que permitem contenção física e aplicação dos anestésicos sem estresse prévio, será diferente dos utilizados em animais estressados, em recintos amplos contidos por tiro com dardo anestésico
- **Tempo de indução**: há situações em que é necessário indução rápida, como na captura de animais em fuga, em recintos muito amplos, ou em vida livre
- **Volume**: muitas situações requerem volumes pequenos para aplicação, como no caso de aplicações

realizadas com dardos

- **Via de administração**: deve-se considerar a via de aplicação disponível durante a escolha do protocolo
- **Margem de segurança**: há situações em que é realizada anestesia de animais sem o histórico prévio e sem uma estimativa precisa do peso do animal; nestas situações é necessário utilização de medicamentos com ampla margem de segurança
- **Controle do plano anestésico**: certas situações requerem o uso de medicamentos que possibilitem controle adequado do plano anestésico; é o caso da anestesia inalatória e da manutenção por infusão contínua
- **Estrutura disponível**: a disponibilidade de equipamentos e estrutura física do local pode influenciar a escolha do protocolo, possibilitando melhores condições para administração de situações adversas. Deve-se verificar, por exemplo, a possibilidade de realização de acesso venoso, intubação traqueal, oxigenoterapia, ventilação assistida, entre outros pontos, moldando-se à necessidade de cada caso
- **Recuperação**: o local de recuperação, a espécie animal em questão, as condições clínicas do indivíduo e a possibilidade de manejo no caso de espécies sociáveis são fatores que determinam o tempo e a condição ideais de recuperação.

A seguir, são apresentados os protocolos mais comumente empregados para contenção química e anestesia em animais selvagens.

Mamíferos

A classe dos mamíferos é composta por uma gama diversificada de ordens e espécies frequentemente presentes na rotina diária do médico-veterinário de animais selvagens. Diante desta ampla variabilidade, optou-se por abordar as particularidades dos grupos que possuem maior representatividade na rotina diária destes profissionais.

Primatas

Classificados e divididos zoologicamente em primatas do novo mundo ou neotropicais e primatas do velho mundo ou afroasiáticos, estes animais apresentam papel de destaque em cativeiro, sendo importantes em coleções zoológicas pelo *status* de conservação de muitas espécies e por seu carisma junto ao público. Além desta realidade, tais animais também se apresentam com frequência em clínicas e hospitais veterinários, oriundos de cativeiro doméstico ou mesmo de vida livre, necessitando na grande maioria das vezes de intervenções nas quais a contenção química e/ou a anestesia geral faz-se necessária.

Dentre as opções mais utilizadas nestes animais, destacam-se, como medicamentos pré-anestésicos ou adjuvantes na anestesia dissociativa, os benzodiazepínicos pela marcante sedação com mínimas alterações cardiovasculares, sendo o midazolam preferido na maioria dos casos, principalmente em animais de vida livre, pela sua potência, ausência de metabólitos ativos e facilidade de administração. Assim como em outras espécies animais, a associação dos benzodiazepínicos aos opioides também se apresenta como uma opção interessante, fazendo-se importante destacar, nestes casos, a possibilidade de depressão respiratória oriunda da ação dos opioides e que exige uma suplementação de oxigênio adequada ao paciente.

A anestesia dissociativa consiste em uma das principais modalidades de contenção química utilizadas nestes animais. Dentre as principais associações destacam-se cetamina com midazolam, cetamina associada a xilazina ou a medetomidina, e tiletamina com zolazepam, sendo estes mesmos protocolos por vezes combinados ainda com opioides.

Já no que se refere aos protocolos de anestesia geral, o tiopental, o propofol e o etomidato mostram-se como opções viáveis dentro do grupo dos anestésicos gerais injetáveis, sendo o propofol o mais utilizado como agente indutor entre estes. Dentre os anestésicos inalatórios, o isoflurano e o sevoflurano consistem nos agentes de escolha, sendo estes utilizados em procedimentos que variam deste uma rápida contenção química, técnica utilizada em pequenos primatas como os calitriquídeos (por administração e manutenção através de máscaras faciais), até prolongadas anestesias cirúrgicas. Assim como em outras espécies, agentes inalatórios podem apresentar significativa depressão respiratória e possível hipotensão também em primatas.

Dentre as particularidades anatômicas que podem influenciar a anestesia destes animais destaca-se a precoce bifurcação traqueal. Assim, a intubação traqueal em primatas exige atenção e critério, uma vez que a acentuada progressão da sonda pode resultar facilmente em uma intubação seletiva.

Os protocolos anestésicos e as doses sugeridas encontram-se no Quadro 17.2.

Equídeos selvagens, tapirídeos e cervídeos

Representados principalmente pelas zebras cativas em nosso país, o grupo dos equídeos selvagens muito se assemelha aos cavalos domésticos, sendo suas particularidades anatomofisiológicas manejadas durante uma contenção química ou anestesia da mesma maneira. O comportamento e a docilidade, na grande maioria dos casos consiste na principal diferença entre estes animais, sendo a zebra na grande maioria das vezes um animal pouco cooperativo.

Dentre os medicamentos utilizados na contenção e anestesia destes animais, a etorfina e a carfentanila são amplamente citadas, no entanto, ambas não se encontram disponíveis comercialmente em nosso país, fazendo-se necessária a formulação e adaptação de protocolos que permitam o acesso a estes animais. Entre as possibilidades disponíveis destacam-se a detomidina (20 a 80 µg/kg) associada ou não à acepromazina (0,03 a 0,1 mg/kg) ou mesmo ao azaperone (0,4 a 0,5 mg/kg); a associação detomidina com butorfanol (0,05 mg/kg) também se apresenta como opção nestes animais. Situações nas quais o animal venha permitir uma aproximação de forma satisfatória podem ser seguidas de aplicação intravenosa de cetamina (2 a 5 mg/kg) associada ou não ao midazolam (0,1 mg/kg). Em casos de animais estressados e que não permitam essa aproximação, a dose de anestésico dissociativo pode ser dobrada e, juntamente aos demais medicamentos, aplicados em um único dardo pela via intramuscular.

As antas, representantes do grupo dos tapirídeos, também se assemelham bastante aos equinos no que se refere ao manejo de particularidades anatomofisiológicas, sendo suscetíveis a neuropatias e disfunções musculares resultantes de decúbito prolongado e/ou inadequado, podendo estes distúrbios tornarem-se ainda mais pronunciados em casos de hipotensão persistente (pressão arterial média inferior a 70 mmHg) durante a contenção química ou anestesia. Outra semelhança importante relaciona-se a suscetibilidade a atelectasia transanestésica resultante de decúbito e deslocamento das vísceras abdominais sobre o diafragma, sendo a ventilação controlada uma ferramenta importante na redução destes efeitos. Em contenções químicas feitas a campo, a suplementação de oxigênio e o planejamento adequado do tempo de trabalho podem ajudar a reduzir a ação de tais efeitos. Dentre os protocolos utilizados nestes animais os autores destacam a associação da detomidina (40 a 50 mg/kg) com butorfanol (0,15 a 0,5 mg/kg) aplicados pela via intramuscular, seguida da aplicação de cetamina (1 a 2 mg/kg), pela via intravenosa, conforme a necessidade.

QUADRO 17.2 Medicamentos e associações sugeridos para contenção e anestesia de primatas.

Medicamento	Dose mg/kg – via	Observações
Midazolam	0,1 a 0,5 – IM, IV	Sedação marcante e mínimos efeitos cardiovasculares
Xilazina	0,5 a 1 – IM	Possível bradicardia, hipotensão e bloqueio atrioventricular
Morfina	0,3 a 1 – IM	Analgésico
Midazolam (Mi) + morfina (Mo)	0,2 a 0,4 (Mi) + 0,4 (Mo) – VO	Protocolo indicado pela via oral, para reduzir o estresse pré-contenção
Cetamina (Ce) + midazolam (Mi)	5 a 20 (Ce) + 0,3 a 0,5 (Mi) – IM	Doses de cetamina entre 5 e 10 mg/kg devem ser utilizadas em primatas de médio e grande porte; doses superiores a 10 mg/kg são indicadas para pequenos primatas, como os calitriquídeos
Cetamina (Ce) + diazepam (Di)	10 (Ce) + 0,2 a 0,4 (Di)	Eficiente na contenção de babuínos
Tiletamina + zolazepam	2 a 6 – IM	Grandes primatas

	4 a 6 – IM	Procedimentos clínicos em primatas neotropicais; para anestesias mais intensas recomenda-se dose entre 8 e 15 mg/kg
Cetamina (Ce) + midazolam (Mi) + butorfanol (Bu)	15 (Ce) + 0,6 (Mi) + 0,6 (Bu) – IM	Exame físico e coleta de sangue em calitriquídeos. Essa associação nas doses 5 a 10 mg/kg, 0,5 mg/kg e 0,1 mg/kg, respectivamente, foi usada pelos autores com sucesso em chimpanzé
Cetamina (Ce) + midazolam (Mi) + morfina (Mo)	5 a 10 (Ce) + 0,3 (Mi) + 0,5 (Mo)	Contenção eficiente em macacos-prego
Propofol	1 a 4 – IV	Indução rápida e suave
	1 a 4 em bólus, seguido de infusão contínua 0,3 a 0,5 mg/kg/min para primatas de pequeno a médio porte	Para grandes primatas indica-se uma taxa de infusão entre 0,1 e 0,2 mg/kg/min
Isoflurano, sevoflurano	3 a 5% indução em máscara, seguido por 2,5 a 3% de manutenção	Principais agentes de manutenção anestésica
Isoflurano		Protocolo de contenção para calitriquídeos. Risco de depressão respiratória e hipotensão

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; VO: via oral.

Os cervídeos destacam-se pela sua intensa resposta ao estresse, sendo a miopatia de captura uma preocupação importante no manejo de contenção destes animais. Caracterizado por um quadro de acidose, reflexo à condição de anaerobiose gerada pela intensa atividade muscular, este quadro apresenta-se como uma importante causa de complicação e óbito em cervídeos manejados de forma inadequada. Além da miopatia, o timpanismo ruminal e a regurgitação também se apresentam como complicações potenciais. Para evitar ou reduzir a possibilidade de ocorrência de tais complicações, indica-se o adequado planejamento prévio ao procedimento de contenção química ou anestesia. Entre os pontos a serem planejados, destaca-se a escolha de um horário adequado para realização do procedimento. São preferíveis horários de temperaturas mais brandas, uma vez que a hipertermia pode se apresentar de forma bastante incisiva, relacionando-se diretamente a uma possível miopatia. Outro ponto relevante relaciona-se ao decúbito prolongado, o qual pode resultar em uma impossibilidade de eructação com timpanismo reflexo e regurgitação. Para evitar ou mesmo reduzir a incidência de timpanismo alguns autores sugerem a instituição de um jejum alimentar de até 24 h. Na prática dos autores, o jejum de concentrado (24 h) associado a manutenção de fibra consiste no protocolo de escolha, pois por esta conduta busca-se reduzir o alimento de alta fermentação, mantendo-se uma fração de alta capacidade absortiva, buscando-se, assim, retardo no início do timpanismo com redução da possibilidade de regurgitação.

Entre os protocolos utilizados na contenção química de cervídeos, a anestesia dissociativa destaca-se pela ampla margem de segurança e facilidade de administração, sendo a associação cetamina (5 mg/kg) com a xilazina (0,5 a 1,5 mg/kg) e o midazolam (0,1 a 0,5 mg/kg) um protocolo bastante utilizado; outra opção é a substituição do midazolam por um opioide nesta associação. Em condições de campo foi relatado que a associação cetamina (5 mg/kg), midazolam (0,5 mg/kg) e acepromazina (0,05 mg/kg) aplicados pela via intravenosa apresentaram excelentes resultados em cervos-do-pantanal (*Blastocerus dichotomus*), obtendo-se adequado miorrelaxamento e estabilidade cardiovascular, sendo a continuidade deste protocolo realizada pela administração de isoflurano, mostrando-se uma opção viável e satisfatória.

Carnívoros

A ordem Carnívora abriga um grupo bastante diverso, que vai desde de grandes espécies como ursos-polares,

tigres e onças, até hienas, lobos, lontras e pequenos furões e jaratatacas. No Brasil existem 29 espécies de mamíferos carnívoros, divididas em seis famílias: Felidae, Canidae, Mustelidae, Mephitidae, Procyonidae e Otariidae.

Quase todos os procedimentos realizados em carnívoros selvagens requerem contenção química ou mesmo anestesia, tornando-se essencial a utilização de protocolos anestésicos seguros para avaliação e pesquisa destes animais. Muito do conhecimento sobre anestesiologia de cães e gatos domésticos pode ser extrapolado para o uso em carnívoros, especialmente em canídeos e felídeos selvagens.

É importante ressaltar que grande parte das espécies deste grupo apresenta elevada periculosidade, que não pode ser negligenciada durante o manejo e anestesia destes animais, garantindo sempre a segurança da equipe.

Muitos dos animais desta ordem vivem em grupos de complexa interação social; é o caso de muitas espécies de canídeos, por exemplo, e, portanto, a manutenção de um indivíduo afastado do grupo por longos períodos (mais de 12 h) pode levar a brigas na reintrodução. Estes fatores de manejo devem ser considerados no planejamento do procedimento e do protocolo anestésico.

Todas as associações descritas no início do capítulo podem ser utilizadas em carnívoros. Devido à diversidade do grupo, incluindo de suricatas de poucos gramas até ursos-polares de 700 kg, deve-se atentar para as variações de doses e às particularidades de cada espécie.

Os canídeos apresentam sensibilidade maior aos agonistas α_2-adrenérgicos, apresentando maior incidência de bradiarritmias. Os felídeos, em geral, apresentam biotransformação mais lenta da associação de tiletamina com zolazepam, podendo levar a recuperação longa e conturbada; em felídeos de grande porte a ação destes medicamentos pode se entender por dias.

Os ursos são propensos a apresentar despertar repentino com protocolos que empregam cetamina e, portanto, é normalmente recomendada a utilização de tiletamina com zolazepam, ou associação destes com agonistas α_2-adrenérgicos.

Diferentes associações medicamentosas totalmente reversíveis, empregando benzodiazepínicos, agonistas α_2-adrenérgicos e opioides podem ser utilizadas em carnívoros, mas é necessária especial atenção com animais de grande porte pelo potencial de periculosidade. Deve-se manter monitoramento próximo e suplementar com anestésicos sempre que necessário.

Roedores e lagomorfos

Com presença relevante na rotina diária do médico-veterinário, representantes de ambas as ordens se apresentam como desafios constantes, sendo suas particularidades anatomofisiológicas diretamente relacionada a este contexto; dentre estas, destacam-se a anatomia do trato respiratório superior e a fisiologia digestória.

Os roedores e os coelhos, com uma anatomia respiratória particular, apresentam-se como pacientes de difícil intubação traqueal; tais dificuldades resultam da somatória de pequena abertura de cavidade oral, estreita laringe com localização caudal da epiglote e posteriormente da traqueia. Diante desses fatos, profissionais que venham a trabalhar com estes animais deverão treinar exaustivamente, pois o uso de máscaras para administração de anestésicos inalatórios ou a utilização de protocolos injetáveis podem não exigir uma intubação inicialmente, mas a apneia que venha a ocorrer como reflexo destes procedimentos não poderá ser contornada da mesma maneira.

Diante de tamanha dificuldade, vários profissionais desenvolveram diferentes técnicas para facilitar a intubação destes pacientes; a mais comum baseia-se no posicionamento da cabeça em um ângulo reto com o pescoço auxiliado pela palpação externa da traqueia. Além desta, técnicas baseadas na captação do som respiratório, ou também auxiliadas por câmeras ou ainda por capnógrafo também se apresentam como opção. Na experiência dos autores, a utilização da máscara laríngea mostra-se como uma opção eficiente e de fácil manuseio em coelhos. Além destas, outra técnica também citada na literatura e que apresenta bons resultados consiste na utilização da dupla intubação, sendo primeiramente colocada uma sonda de maior calibre alojada no esôfago, seguida posteriormente pelo manejo de intubação traqueal. Técnicas mais invasivas como intubação retrógrada ou por cricotireoidostomia ou ainda traqueostomia, consistem também em opções de manejo de vias

respiratórias nestes animais e devem ser avaliadas e consideradas de acordo com cada caso.

Já no que se refere à fisiologia digestiva, muitos destes animais apresentam grande similaridade com o que conhecemos e observamos em equinos, sendo inclusive usados como modelo experimental para tais, como é o caso dos cobaios ou porquinhos-da-índia (*Cavia porcellus*) como são conhecidos. Entre as inúmeras similaridades, a hipomotilidade reflexa a longos períodos de anestesia apresenta-se como uma característica relevante e que merece atenção, fazendo-se necessário o monitoramento da movimentação peristáltica na avaliação pré-anestésica, no período transanestésico e principalmente durante a recuperação do paciente. Casos de hipomotilidade persistente, após contenções químicas ou anestesias gerais, podem ser tratados com metoclopramida na dose de 0,2 a 1 mg/kg.

Situação particular ligada a estes animais se relaciona ao manejo dos mesmos para intervenções odontológicas. Isso porque, em uma grande maioria dos casos, tal alteração vem acompanhada por anorexia e dor intensa, sendo estas ainda complicadas por um quadro reflexo de lipidose hepática, situação possivelmente comum em coelhos e cobaios. Diante deste quadro faz-se importante uma avaliação criteriosa e na grande maioria das vezes a estabilização do paciente previamente a todo e qualquer procedimento, seja uma simples sedação a uma complexa anestesia. Desta forma, é comum a internação deste paciente dias antes do procedimento, permanecendo o mesmo sob este cuidado até satisfatória estabilização.

No que se refere aos medicamentos e protocolos de contenção química e/ou anestesia, os protocolos que fazem uso de anestésicos dissociativos e inalatórios consistem nas principais escolhas dos profissionais que trabalham com essas espécies animais; tais escolhas relacionam-se a praticidade, segurança e, por vezes, a não necessidade aparente de intubação no caso dos anestésicos dissociativos, e a rapidez e comodidade no caso dos inalatórios.

Os principais medicamentos e suas respectivas doses empregadas para a contenção e anestesia de coelhos e cobaios encontram-se no Quadro 17.3.

Contenção química de mamíferos selvagens em vida livre

Atualmente, o médico-veterinário no Brasil vem sendo requisitado cada vez com mais frequência para realizar a contenção química de animais selvagens em vida livre. Portanto, é imprescindível o aprimoramento das técnicas utilizadas, visando à segurança do animal e à conservação da biodiversidade.

QUADRO 17.3 Medicamentos sugeridos para contenção e anestesia de coelhos e cobaios.

Medicamento	Dose mg/kg – via	Observações
Acepromazina	0,5 a 1 – SC, IM, IP	Sedação moderada em coelhos com 1 mg/kg
Midazolam	1 a 2 – IM	Mínimos efeitos cardiovasculares
Meperidina	10 a 20 em cobaios	Analgesia leve e sedação
Xilazina	2 a 5 – IM	Possível bradicardia, hipotensão e bloqueio atrioventricular
Cetamina (Ce) + acepromazina (Ac)	20 a 40 (Ce) + 0,25 a 1 (Ac) – IM em coelhos	Em cobaios esta associação é composta pela mesma dose de cetamina e 0,5 mg/kg de acepromazina
Cetamina (Ce) + diazepam (Di)	20 a 40 (Ce) + 5 a 10 (Di) – IM em coelhos	Em cobaios manter a dose de diazepam entre 3 e 5 mg/kg
Tiletamina + zolazepam	20 a 30 – IM em coelhos 20 a 40 – IM em cobaios	Possível nefrotoxicidade em coelhos
Cetamina (Ce) + midazolam (Mi) + Butorfanol (Bu)	8 (Ce) + 1 (Mi) + 0,3 (Bu) – IM em cobaios	Na experiência dos autores, esse protocolo seguido de indução e manutenção com sevoflurano mostrou-se excelente em cobaios debilitados

Propofol	3 a 15 IV ou 1,5 mg/kg em bólus, seguido por 0,2 a 0,6 mg/kg/min (infusão contínua) em coelhos	Indução rápida e suave
Isoflurano, sevoflurano	3 a 5% indução em máscara, seguido por 2,5 a 3% de manutenção	Principais agentes de manutenção anestésica
Isoflurano		Protocolo de contenção. Risco de depressão respiratória e hipotensão

IM: via intramuscular; IP: via intraperitoneal; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea.

A contenção química de animais em vida livre pode ser muito desafiadora, pois não é possível avaliação pré-anestésica do animal e geralmente se presume que o animal seja saudável. Além disso, as condições ambientais, como relevo e clima, podem propiciar grandes dificuldades. Em geral as condições de manejo são complicadas, com estrutura e equipamentos reduzidos e com pouco controle sobre o meio externo.

Deve-se considerar também que o evento de captura é sempre muito estressante para os animais, pois estes não estão habituados ao manejo, e a situação de captura se associa a uma situação de predação na natureza. Tal fator deve ser levado em conta durante a indução da contenção química, pois em animais muito estressados, com excesso de catecolaminas circulantes, os sedativos fazem menor efeito.

Portanto, em animais de vida livre frequentemente são requeridas doses mais elevadas, especialmente as doses do anestésico dissociativo, que podem ser até 5 vezes maiores se comparados com os mesmos procedimentos realizados em cativeiro.

A escolha do protocolo de contenção é influenciada diretamente pela técnica de captura aplicada. Os mamíferos selvagens podem ser capturados com projeção de dardo anestésico a distância sem contenção física prévia. Neste caso os animais não apresentam restrição de espaço e após aplicação do protocolo inicial têm potencial de correr livremente. Portanto é necessária associação anestésica que promova imobilização rápida e com volumes pequenos. Também é recomendada a utilização de dardos com transmissor de telemetria, para que se possa rastrear o animal após a aplicação.

Estes animais podem também ser capturados por diferentes métodos de contenção prévia, que se constituem em diferentes modelos de armadilha. Há uma variedade muito grande de técnicas e armadilhas para as diferentes espécies, mas de forma geral o animal fica contido e restrito a uma pequena área. Esta situação possibilita um manejo diferenciado, permitindo lançar mão de outros medicamentos que podem apresentar maior volume de aplicação e período de indução pouco mais longo.

Independente da técnica de captura inicial, preconiza-se que a imobilização seja realizada com uma única aplicação e com ampla margem de segurança. Doses suplementares algumas vezes não são possíveis, e mesmo quando o são, levam a um estresse ainda maior devido às aplicações sucessivas.

Antes de capturar qualquer animal em vida livre deve-se fazer uma avaliação prévia das condições ambientais, das técnicas de captura e de todas as possibilidades de emergências que podem ocorrer. Feito isto, deve-se planejar a melhor forma possível de prevenir as possíveis complicações e estar preparado para responder às possíveis emergências. Ao realizar trabalhos na natureza não se pode ter disponível toda estrutura de um hospital, mas deve ser providenciado o mínimo necessário antes de proceder a captura.

Aves

As aves consistem em uma classe composta por cerca de 10.000 espécies, com grande representatividade em instituições zoológicas e criadouros; se fazem significativamente presentes na rotina clínica do médico-veterinário de animais selvagens. Além disso, atualmente apresentam-se também como uma parcela importante da rotina de clínicas e hospitais veterinários particulares, uma vez que vêm ocupando, de forma crescente, o papel de animal de companhia.

A contenção química e a anestesia consistem em ferramentas importantes no manejo médico de aves,

fazendo-se necessárias não só para procedimentos cirúrgicos, mas também para procedimentos ambulatoriais e diagnósticos.

Considerações pré-anestésicas em aves

O prévio conhecimento de particularidades anatômicas e fisiológicas é importante para realização de contenção química ou mesmo anestesia de sucesso no paciente aviário. Dentre as particularidades anatomofisiológicas destes animais, destacam-se a composição e o funcionamento particular do sistema respiratório.

O sistema respiratório apresenta, como principais diferenças anatômicas, a ausência de epiglote, uma anatomia traqueal particular, composta por anéis cartilaginosos completos, a ramificação da árvore bronquial em brônquio primário, brônquios secundários e terciários também conhecidos como parabrônquios, pulmões aderidos à superfície dorsal da cavidade celomática e sem expansividade, ausência de diafragma e nove sacos aéreos. Diferentemente dos mamíferos, as aves não apresentam alvéolos, sendo sua base funcional de troca gasosa composta por capilares aéreos, estruturas localizadas na região dos parabrônquios e que trabalham mediante um sistema de fluxo contracorrente, de efetividade dez vezes superior à de um alvéolo. A essa relevante eficiência relaciona-se a sensibilidade destes animais a odores e ao bom desempenho dos anestésicos inalatórios, traduzidos por rápida indução, fácil controle entre planos anestésico e uma recuperação curta e satisfatória.

A anatomia traqueal particular destes animais exige um manejo cuidadoso durante a intubação, sendo indicada a escolha de sondas com calibre adequado e sem balonete, uma vez que a compressão exagerada pode resultar em isquemia com grave trauma da mucosa traqueal. Além deste, outro cuidado importante relacionado ao funcionamento do sistema respiratório refere-se ao adequado posicionamento do paciente durante o procedimento; isso porque estes animais não possuem diafragma e, em virtude desta ausência, utilizam a movimentação muscular como ferramenta de captação de ar, sendo a musculatura peitoral juntamente às intercostais as principais responsáveis pela geração deste fluxo. Diante deste contexto, faz-se relevante a priorização de decúbitos que favoreçam a movimentação deste conjunto muscular.

Outra particularidade importante refere-se ao alto metabolismo destes pacientes e à elevada demanda de oxigênio necessária para supri-lo; diante disso, a pré-oxigenação apresenta-se como um manejo importante e indispensável em aves debilitadas, podendo a mesma ser realizada com auxílio de máscaras faciais, em câmaras de indução anestésica ou mesmo na própria gaiola envolta por um saco plástico. O período de pré-oxigenação pode variar de 3 a 5 min e sua efetividade traduz-se em um significativo aumento da concentração de oxigênio no interior dos sacos aéreos com retardo de uma possível hipoxemia.

A pobre relação entre massa e superfície corpórea também se apresenta como uma variável importante, a qual, associada à depressão do centro termorregulador, promovida pela ação depressora de medicamentos sedativos e anestésicos, resulta na grande maioria dos casos em uma hipotermia relevante, sendo esta uma das principais complicações observadas em aves submetidas a anestesia ou mesmo a curtas sedações. Diante das consequências deste distúrbio, fazem-se importantes o correto monitoramento e adequada prevenção, por meio do uso de colchões térmicos, papel-alumínio envolto ao paciente, remoção de penas reduzidas ao foco cirúrgico, aquecimento prévio de soluções a serem administradas, bem como umidificação e aquecimento do ar inalado.

Outra importante peculiaridade refere-se à presença do sistema porta renal, sistema esse responsável pela perfusão renal a partir do controle de fluxo sanguíneo oriundo dos membros pélvicos e regiões posteriores. Apesar da possibilidade de uma eliminação acentuada de medicamentos aplicados nos membros pélvicos, tal ocorrência mostra-se ainda incerta, sendo constatada em algumas espécies, como avestruzes, a ausência de qualquer influência deste sistema sobre a ação de medicamentos aplicados na musculatura da perna. Diante de tais incertezas, os autores sugerem que seja dado ao paciente o benefício da dúvida e sempre que possível evitem-se administrações em membros pélvicos.

O período de jejum alimentar nestes pacientes também consiste em um manejo particular, uma vez que varia conforme a espécie, não sendo indicado para animais com peso inferior a 250 g, mas podendo chegar a um período de até 12 h em espécies carnívoras e ratitas. Ponto ao qual deve-se dar a devida atenção refere-se à possível presença de alimento no inglúvio de aves que o possuem, sendo indicado, nestes casos, um pequeno aumento no período de jejum ou mesmo a remoção deste conteúdo com auxílio de uma sonda, em casos de

hipomotilidade ingluvial ou necessidade imediata de anestesia. De modo geral, as aves possuem uma pequena reserva de glicogênio hepático, o que, atrelado a um elevado metabolismo basal, expõe estes animais a possíveis quadros de hipoglicemia, sendo indicado sempre que necessário o monitoramento dos níveis glicêmicos nos períodos pré-, trans- e pós-anestésicos.

Medicação pré-anestésica e sedação em aves

A medicação pré-anestésica tem como função a tranquilização do paciente, permitindo o preparo e a paramentação do mesmo de forma tranquila, além de potencialmente reduzir a dose dos agentes indutores e, consequentemente, seus efeitos colaterais.

Dentre os agentes pré-anestésicos, os benzodiazepínicos destacam-se pelo efeito sedativo com reduzidos efeitos em funções cardiovasculares e respiratórias. O midazolam (0,3 a 2 mg/kg) apresenta-se como primeira escolha por muitos profissionais, por ser hidrossolúvel e mais utilizado pela via intramuscular, o que facilita sua administração. Além da via intramuscular, sua aplicação pelas vias intravenosa e intranasal (2 a 3 mg/kg) também se apresenta como opção, sendo a última uma via de fácil acesso, relatada como opção de uso para procedimentos curtos e de baixa complexidade, como a realização de exames físicos, radiográficos e coleta de materiais. Diferentemente do midazolam, o diazepam produz, como resultado do seu metabolismo, metabólitos ativos (ver *Capítulo 14*) que podem retardar a recuperação do paciente, ponto este, por vezes, requerido por alguns profissionais que os associam a uma recuperação tranquila apesar de prolongada.

Os fenotiazínicos, bem como as butirofenonas, representados por acepromazina e azaperone, respectivamente, apresentam-se como opções de uso principalmente em ratitas, não sendo utilizado com rotina em outras espécies. Já no que se refere aos agonistas α_2-adrenérgicos, sua indicação varia de acordo com o agente e espécie animal em questão, sendo a xilazina e a detomidina vinculadas a efeitos de depressão cardiorrespiratória com posterior hipoxemia, além de possíveis bradiarritmias na grande maioria das espécies de companhia. Contrário a este cenário, a detomidina (1,5 mg/kg) associada ao midazolam (0,3 mg/kg) aplicados pela via intramuscular consiste em um protocolo de sedação pré-anestésico eficiente e com poucos efeitos deletérios em avestruzes hígidos, na experiência dos autores.

Os anticolinérgicos, atualmente a exemplo do que se observa em mamíferos, encontram seu uso limitado a situações de manejo emergencial. Sua utilização como redutor de secreções também deve ser repensada, pois apesar de tais agentes reduzirem o volume das secreções, estes também aumentam sua viscosidade, ponto desfavorável em pacientes aviários, uma vez que estes já apresentam secreções respiratórias de alta viscosidade, com risco de obstrução da sonda traqueal.

A medicação pré-anestésica em aves é por muitas vezes excluída do protocolo anestésico por muitos profissionais, que acreditam que os anestésicos inalatórios sejam uma melhor opção para estes animais tanto para indução como na manutenção. Esta conduta baseia-se no fato de estes pacientes apresentarem rápida indução, com satisfatória manutenção e recuperação; no entanto, um estudo com pombas aponta para uma possível acidose respiratória, reflexa ao manejo estressante de indução em máscara com isoflurano. Frente a este dado faz-se importante uma reavaliação de conduta no que se refere a este ponto.

Além da utilização em protocolos pré-anestésicos, os medicamentos discutidos neste tópico consistem em opções interessantes para confecção de protocolos de sedação, utilizados em situações de menor complexidade, como procedimentos diagnósticos simples, coleta de material e até mesmo manejo de feridas. A neuroleptoanalgesia destaca-se atualmente como a principal modalidade de sedação em aves, sendo esta traduzida como um protocolo composto por um analgésico opioide associado a um sedativo ou tranquilizante (para detalhes, ver *Capítulo 15*). Dentre as possíveis combinações destaca-se a associação midazolam (1 mg/kg) com butorfanol (0,5 mg/kg), combinados em uma mesma seringa e aplicados pela via intramuscular; na experiência dos autores, este protocolo apresenta ótimos resultados em psitacídeos, rapinantes e anseriformes, tendo sido relatado sucesso também em pelicaniformes. Destaca-se que a dose estipulada pode variar de acordo com o estado fisiológico do paciente, sendo necessários ajustes quando se julgar necessário. Outras associações à base de benzodiazepínicos e opioides agonistas totais, como a morfina e a fentanila, também mostram resultados satisfatórios, sendo constatados em cacatuas redução do estresse de captura com aplicação prévia de 0,02 mg/kg de fentanila pela via intramuscular e aumento no limiar térmico e elétrico na

administração da dose de 0,2 mg/kg, administrados pela via subcutânea nessa mesma espécie.

A exemplo de outras espécies animais, a administração de antagonistas em aves ao final do procedimento possibilita a redução no tempo de recuperação do paciente, em casos nos quais estes façam-se necessários.

Anestesia em aves

A anestesia dissociativa consiste em um método prático para contenção de aves; no entanto, no que se refere a manutenção de um plano de profundidade adequado, tempo de duração e qualidade de recuperação, a mesma apresenta-se inferior à anestesia inalatória nestes animais. Dentre os protocolos mais utilizados destacam-se as associações cetamina (20 a 50 mg/kg) e midazolam (0,5 a 2 mg/kg), tiletamina e zolazepam (10 a 20 mg/kg) e cetamina (20 a 50 mg/kg) com xilazina (1 a 5 mg/kg).

A qualidade inferior de recuperação observada nestes pacientes devido ao uso de anestésicos dissociativos relaciona-se, na grande maioria das vezes, à prática de reaplicações constantes, uma vez que tais protocolos possuem um curto período de ação (10 a 30 min); tais repetições, por sua vez, resultam em um período de trabalho cada vez menor com uma sobrecarga cada vez maior, resultando na maioria das vezes em uma recuperação tumultuada e prolongada. Diferentemente deste contexto, situações nas quais tais repetições não se façam necessárias, mostram-se como candidatas possíveis a este protocolo. Outra opção de uso para os protocolos dissociativos que tem demostrado bons resultados, inclusive com recuperações menos tumultuadas e mais rápidas quando comparadas à administração intramuscular, refere-se à utilização da associação cetamina S+ (20 mg/kg) e midazolam (3,5 mg/kg) administrados pela via nasal; a eficácia desta associação foi comprovada em pombas-rola (*Streptotelia* sp.), fornecendo um período hábil superior a 60 min, o que mostra ser como uma opção potencial a ser investigada em outras espécies.

A anestesia dissociativa é indicada também em pacientes hemodinamicamente instáveis, seja para realização de procedimentos curtos ou como agente indutor. No entanto, é contraindicada em pacientes com trauma cranioencefálico devido ao aumento da pressão intracraniana causado pela cetamina.

Além da anestesia dissociativa, protocolos à base de anestésicos gerais injetáveis também se apresentam como opções para anestesia do paciente aviário. Dentre as possibilidades disponíveis, o propofol se mostra como uma opção interessante e viável, promovendo rápida indução com adequado miorrelaxamento quando utilizado isoladamente. A utilização do propofol como agente de manutenção deve ser realizada por infusão continua, uma vez que, quando comparada à infusão em bólus, mostra resultados de qualidade superior, traduzida por uma anestesia equilibrada e constante, no que refere à manutenção de planos anestésicos. Resultados satisfatórios foram observados na utilização do propofol em cisnes-brancos (*Cygnus olor*), na dose de 8 mg/kg administrada em *bolus*, seguida de uma taxa de infusão de 0,85 mg/kg/min; e também em outras espécies empregando taxas de infusão continua variadas, como 0,5 mg/kg/min em suindaras (*Tyto alba*) e 1 mg/kg/min em papagaio-de-hispaniola (*Amazona ventralis*).

Além da via intravenosa, o propofol pode também ser administrado de forma segura pela via intraóssea, sendo utilizado em pombos (*Columba livia*) por esta via a uma taxa de infusão variando entre 1 e 3 mg/kg/mim com segurança.

Independentemente da via de administração escolhida, a depressão respiratória causada pelo propofol e por outros anestésicos gerais apresenta-se como uma variável importante e exigem a suplementação de oxigênio adequada.

A anestesia inalatória consiste na modalidade de escolha tanto para contenções rápidas como para anestesias cirúrgicas, sendo referenciada por muitos autores como a melhor escolha para aves. Tal referência deve-se à observação de uma rápida indução, associada à manutenção satisfatória, na qual permitem-se rápida mudança entre planos anestésicos e curta recuperação. Além destas características, outro ponto de relevância para escolha dos anestésicos inalatórios relaciona-se à sua eliminação quase que total pela via respiratória, exigindo baixa biotransformação sistêmica.

Dentre os anestésicos inalatórios, o isoflurano e o sevoflurano apresentam-se hoje como os agentes mais utilizados nesta modalidade de anestesia, sendo o isoflurano o mais utilizado entre eles na anestesia de pacientes aviários. Tal preferência deve-se ao custo elevado do sevoflurano, associado à sutilidade das diferenças observadas entre os dois; apesar disso, no que se refere a indução, manutenção e recuperação, o

sevoflurano mostra-se superior ao isoflurano, uma vez que possui um odor menos pungente, facilitando a indução em máscara, promove indução mais rápida, manutenção com maior estabilidade cardiovascular e recuperação mais curta. Como a indução anestésica com isoflurano é também bastante rápida, a observação de tais vantagens na rotina torna-se muitas vezes imperceptível. A exemplo de outras espécies, em aves os anestésicos inalatórios também podem ocasionar quadros de hipotensão e depressão respiratória.

A exemplo de toda e qualquer espécie submetida a um procedimento anestésico, as aves devem ser monitoradas do início ao fim do procedimento, sendo o monitoramento iniciado ainda antes da aplicação do protocolo escolhido, baseado em uma avaliação pré-anestésica criteriosa, composta por exame físico, avaliação laboratorial (hemograma, bioquímica renal e hepática) e radiográfica. Durante o procedimento, o monitoramento do paciente deve ser composto por avalição e aferição da frequência e ritmo cardíaco, frequência e amplitude respiratória, pressão arterial (pressão arterial sistólica 90 mmHg), oximetria de pulso, capnografia e temperatura cloacal, sendo associados a tais parâmetros valores de glicemia, lactato e gases sanguíneos, de acordo com a necessidade de cada paciente.

A recuperação em pacientes selvagens apresenta-se como um período de grande risco, uma vez que o monitoramento do mesmo mostra-se difícil e estressante em muitos casos. Apesar de tais dificuldades o mesmo não deve ser negligenciado, sendo indicado para aves um local de baixa luz, com temperatura adequada e silencioso. Durante este período a ave deve ter seus parâmetros aferidos até o limite possível, sendo o monitoramento a distância seguido até completa recuperação do paciente. Nos casos de aves de grande porte, como cegonhas e rapinantes, a contenção física até o retorno do paciente apresenta-se como uma opção viável e bastante utilizada pelos autores.

Répteis

Os répteis encontram-se divididos em quatro ordens distintas, Squamata, representada por serpentes e lagartos, Testudinata pelos quelônios, Crocodilia pelos crocodilianos e Sphenodontia classe esta representada pelas tuataras, totalizando atualmente mais de 7.000 espécies catalogadas. A exemplo das aves, também apresentam grande representatividade em zoológicos, criadouros e cativeiros domésticos, sendo sua presença na rotina do médico-veterinário cada vez mais significativa.

A contenção química bem como a anestesia apresentam-se como ferramentas importantes no manejo médico destes animais, sendo usadas não somente para realização de cirurgias, mas também para realização de procedimentos diagnósticos, ambulatoriais, coletas de materiais, entre outros.

Considerações pré-anestésicas em répteis

Dentre as considerações pré-anestésicas de maior importância para répteis, destacam-se a fisiologia termorregulatória e as particularidades cardiorrespiratórias. Os répteis são animais ectotérmicos e dependem basicamente da temperatura ambiental para modulação da sua taxa metabólica. Isto se dá pois carecem de mecanismos autônomos responsáveis pela produção de calor e controle da temperatura, sendo os mesmos restritos a mecanismos fisiológicos, como alteração da taxa ventilatória, modulação da frequência cardíaca e direcionamento de fluxo sanguíneo atrelados à modulação de caráter comportamental, em que o animal busca no ambiente gradientes de temperatura que permitam ora aumentar, ora reduzir a temperatura corpórea.

A particularidade termorregulatória destes animais relaciona-se de forma direta com o sucesso ou insucesso de protocolos de contenção química, anestesia ou mesmo analgesia, uma vez que modula o metabolismo dos mesmos e influencia absorção, distribuição, biotransformação e excreção de medicamentos. Para a maior parte das espécies tropicais e de maior representatividade na rotina clínica, a faixa de temperatura situada entre 25 e 35°C mostra-se eficaz e garante uma taxa metabólica mínima necessária para sucesso terapêutico nestes animais, sendo observada redução importante no desempenho de protocolos de contenção química, ou mesmo na ação de antimicrobianos, em animais mantidos em temperaturas inferiores a 24°C.

O manejo da temperatura corpórea deve ser realizado ao longo de todo o procedimento anestésico, e não somente durante o período de recuperação, prática essa inclusive contraindicada, uma vez que durante este período o paciente encontra-se sob influência de depressão central e com hipoventilação reflexa, não conseguindo atender ao aumento da demanda de oxigênio gerada pelo fornecimento de calor. Diante deste

contexto sugere-se que a manutenção da temperatura dentro de uma faixa adequada para a espécie seja iniciada ainda durante a avaliação pré-anestésica e mantenha-se ao longo de todo o procedimento, permitindo ao paciente réptil a manutenção equilibrada do seu metabolismo.

Além da termorregulação, a anatomia e a consequente fisiologia cardiovascular também se apresentam como particularidades importantes. Com exceção aos crocodilianos que apresentam um coração tetracavitário, as demais espécies de répteis possuem um coração tricavitário, composto por dois átrios e um ventrículo, que se subdivide em três câmaras (*cavum venosum*, *cavum pulmonale* e *cavum arteriosum*). Apesar da ausência clara de septos ventriculares, a subdivisão ventricular garante o funcionamento deste órgão como uma bomba de duplo fluxo, sendo a mistura do sangue venoso com sangue arterial ocasionada em situações particulares, como longos períodos de apneia observados durante mergulhos ou durante a indução anestésica com agentes inalatórios.

Este mecanismo fisiológico é conhecido como *shunt* cardíaco, e pode apresentar-se com um direcionamento de fluxo direito/esquerdo ou esquerdo/direito. No primeiro observa-se o desvio do fluxo da circulação pulmonar para circulação sistêmica; já no segundo, o que se tem é o retorno do sangue oriundo dos pulmões para circulação pulmonar novamente. Tais desvios consistem em particularidades importantes que podem influenciar de forma direta o desempenho de protocolos compostos por anestésicos inalatórios nestes pacientes.

O sistema respiratório destes animais também se mostra bastante particular, sendo o controle da frequência respiratória altamente relacionado a temperatura e pobremente vinculado a altas taxas de dióxido de carbono, como geralmente observa-se em mamíferos. Tal particularidade relaciona-se a uma baixa taxa metabólica com significativa resistência a hipoxia. Vale se destacar que esta resistência não deve acarretar uma falsa sensação de segurança com posterior negligência de monitoramento e suplementação ventilatória, até porque este panorama pode não se refletir de forma fiel em pacientes debilitados. Dentre as particularidades anatômicas, destaca-se a diferente anatomia traqueal observada entre serpentes e lagartos, e quelônios e crocodilianos, sendo a mesma composta por anéis traqueais incompletos em representantes da ordem Squamata e por anéis fechados em quelônios e crocodilianos; tal particularidade faz-se relevante e relaciona-se ao manejo de intubação traqueal, sendo indicada a utilização de sonda sem balonete em animais que apresentam anéis traqueais completos.

Medicação pré-anestésica e sedação em répteis

A medicação pré-anestésica consiste em uma etapa pouco explorada e, consequentemente, pouco utilizada em répteis. Apesar deste contexto na experiência dos autores esta se mostra válida, promovendo em muitas espécies uma tranquilização eficiente para o manejo do paciente, permitindo, por vezes, a canulação de acessos venosos, a adequada paramentação das ferramentas de monitoramento e uma indução mais tranquila. Para esta finalidade os benzodiazepínicos apresentam-se como opções interessantes, sendo o midazolam na dose de 1 a 2 mg/kg, pela via intramuscular, utilizado com sucesso em iguanas (*Iguana iguana*), teiús (*Salvator merianae*) e jabutis (*Chelonoidis carbonaria*) debilitados.

Além do contexto pré-anestésico, a administração de midazolam, nas doses referidas anteriormente, também se mostra como uma opção interessante no auxílio de procedimentos de baixa complexidade em algumas espécies, sendo realizados com sucesso procedimentos radiográficos em teiús e iguanas submetidos a este protocolo. Outras opções interessantes baseiam-se na utilização de protocolos de neuroleptoanalgesia, sendo as associações midazolam (2 mg/kg) com butorfanol (0,4 mg/kg), midazolam (1 a 2 mg/kg) com morfina (0,3 a 4 mg/kg) e midazolam (1 a 2 mg/kg) com tramadol (5 mg/kg) as mais utilizadas pelos autores.

Anestesia em répteis

A anestesia dissociativa, a exemplo de outras espécies, apresenta-se como uma modalidade prática e de amplo uso também em répteis. Apesar das facilidades vinculadas a esta modalidade de anestesia, sua utilização implica, na grande maioria das vezes, recuperação prolongada, principalmente quando associada a baixas temperaturas e reaplicações seriadas. Dentre os protocolos mais utilizados destacam-se a utilização das associações cetamina e midazolam, cetamina com xilazina e tiletamina com zolazepam, sendo a associação cetamina (20 a 50 mg/kg) e midazolam (0,5 a 2 mg/kg) a preferida pelos autores, devido a menor ocorrência de

efeitos depressores, como bradicardia, hipotensão e depressão respiratória. Alguns autores sugerem ainda o uso isolado da cetamina (20 mg/kg) como opção de uso para répteis, sem a evidenciação de efeitos excitatórios marcantes vistos em outras espécies.

Os anestésicos gerais injetáveis também consistem em uma opção bastante utilizada nestes animais, sendo o propofol cada vez mais presente na anestesia de répteis em geral. Caracterizado por uma rápida e suave indução, o propofol utilizado na dose de 5 mg/kg, pela via intravenosa, promove na grande maioria das espécies uma anestesia de até 30 min, sendo a utilização de doses maiores (10 mg/kg) associada a um tempo superior de anestesia. A exemplo do que se observa em mamíferos, a depressão respiratória também é dose-dependente e sua administração em um curto espaço de tempo pode induzir a apneia. Diante deste contexto destaca-se a importância da assistência ventilatória a pacientes submetidos a anestesia geral com propofol. Além da administração em bólus, a infusão contínua de propofol também se mostra como uma opção viável em répteis, sendo utilizada uma taxa de infusão variando entre 0,3 e 1 mg/kg/min.

Outra opção de anestésico geral injetável utilizado em répteis é o etomidato; utilizado em cágados-de-barbicha (*Phrynops geoffroanus*), tem mostrado efeito de contenção química intensa na dose de 3 mg/kg administrados diretamente no seio venoso cervical, e efeitos menores, porém ainda interessantes, frente a procedimentos como exame físico e coleta de amostras em doses de 1 a 1,5 mg/kg administradas pela mesma via.

Os anestésicos inalatórios consistem na principal escolha de manutenção anestésica em répteis, sendo o isoflurano e o sevoflurano os principais representantes desta classe utilizados nestes animais. A exemplo do que se observa em mamíferos e aves, em répteis a depressão respiratória e o potencial hipotensor também se mostram presentes no uso de tais medicamentos.

Independentemente do protocolo escolhido o monitoramento transanestésico nestes pacientes não deve ser negligenciado, mesmo considerando a relevante resistência destes animais a hipoxia, até porque a mesma não se deve aplicar a pacientes debilitados. Diante deste quadro, faz-se importante o monitoramento criterioso, composto pela avaliação da frequência e do ritmo cardíacos, frequência respiratória, pressão arterial (pressão arterial sistólica de 40 a 90 mmHg aferida com auxílio de Doppler vascular), temperatura cloacal (como marcador de controle ao manejo da temperatura externa), oximetria de pulso e capnografia associadas a avaliação de gases sanguíneos; dosagens de eletrólitos e glicemia também podem contribuir de forma satisfatória.

DOR E ANALGESIA EM ANIMAIS SELVAGENS

O tratamento da dor nestas últimas décadas vem ganhando importância cada vez maior, sendo a dor elevada à posição de quinto sinal vital (os quatro são pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura); sua investigação deve fazer parte de todo e qualquer exame físico, independentemente da espécie em questão.

O tratamento da dor em animais silvestres ainda apresenta grandes lacunas a serem preenchidas, sendo a carga de conhecimento atual ainda pequena diante do tamanho do desconhecimento. A grande dificuldade está relacionada à enorme diversidade de espécies animais, o que resulta em uma ampla diversidade de particularidades anatomofisiológicas e estas, por sua vez, podem refletir-se de forma potencial na resposta de cada um destes pacientes ao estímulo nociceptivo em suas diferentes fases. Além dessas variáveis, a sensibilidade à dor, a resposta ao estímulo doloroso e as adaptações comportamentais frente a estes estímulos, associados a dúvidas relacionadas a presença ou ausência de receptores opioides, ação de opioides endógenos, presença de mediadores inflamatórios, doses, respostas e possíveis efeitos colaterais associados ao uso de analgésicos, acrescido de outras variantes relacionadas ao entendimento da dor, também compõem este contexto de dificuldade.

Apesar deste panorama, a crescente demanda de animais silvestres na rotina do médico-veterinário exige uma conduta direcionada à resolução do problema, sendo indicado como ponto de fundamental importância para o profissional que trabalha com estas espécies o conhecimento aprofundado do comportamento destes pacientes, uma vez que o reconhecimento, a classificação e mesmo a adequada avaliação do protocolo

analgésico instituído relacionam-se diretamente às mudanças observadas nesta variável.

Antes da instituição de um protocolo analgésico, a exemplo do que se observa no homem e em outras espécies domésticas, faz-se importante a identificação e posterior classificação da dor, uma vez que seu tratamento pode variar de acordo com sua origem, intensidade, duração e evolução.

O tratamento da dor em aves apresenta pontos desafiadores, dentre eles destaca-se o curto efeito de uma gama de analgésicos, reflexo de um metabolismo acelerado e que resulta em rápida biotransformação com possível retorno da sensação de dor em muitos casos. Diante deste fato, tão importante quanto a administração de analgésicos, deve-se fazer o adequado monitoramento, para que a partir de tais dados possa-se formular um protocolo adequado às necessidades de cada paciente.

A exemplo do que se observa em espécies domésticas, o tratamento da dor de forma multimodal mostra-se também importante em aves e demais espécies selvagens, sendo o pilar básico de abordagem, apoiado na tríade composta pela administração de anestésicos locais, anti-inflamatórios não esteroidais e opioides. Em uma situação prática e bastante comum na clínica de aves, como as fraturas de asas, a instituição de um protocolo baseado na associação do bloqueio de plexo braquial com lidocaína ou bupivacaína, juntamente com a administração de meloxicam e morfina ou mesmo tramadol, consiste em um exemplo de protocolo analgésico de abordagem multimodal utilizado nestes casos.

No que se refere a escolha e administração de opioides em aves, atualmente ainda prevalece para muitos profissionais a ideia de que todos estes animais possuem maior concentração de receptores κ (*kappa*) e que, por isso, faz-se necessária a escolha de opioides de ação agonista κ, como o butorfanol ou a nalbufina, de forma única e exclusiva. Primeiramente, cabe destacar que a presença de um determinado receptor não necessariamente o vincula de forma exclusiva à fisiologia da dor; além disso, há de se considerar também que as aves consistem em uma classe composta por mais de 10.000 espécies e que as diferenças entre estas devem ser respeitadas, pois, assim como o cão difere do gato, um pombo, animal alvo do estudo que apontou maior concentração de receptores κ, também se difere de um papagaio, uma avestruz, um rapinante ou outro representante desta mesma classe. Esta afirmação pode ser exemplificada pela observação de efeitos analgésicos em cacatuas (*Cacatua alba*), a partir da utilização de fentanila na dose de 0,2 mg/kg pela via subcutânea ou mesmo pela diferença de respostas frente ao uso de morfina em linhagens distintas de galinhas.

Frente a tais considerações, sugere-se que a escolha de um opioide para o paciente aviário seja baseada em resultados de experiências prévias, associado a criteriosa avaliação comportamental do paciente submetido ao tratamento escolhido, buscando, por meio da observação de sinais condizentes com bem-estar, estabelecer o verdadeiro sucesso ou não do protocolo instituído.

Os principais medicamentos analgésicos e suas respectivas doses para aves encontram-se listados no Quadro 17.4.

No que se refere aos répteis, tais dificuldades não se mostram diferentes, sendo a identificação e o tratamento da dor um desafio relevante para o médico-veterinário. Dentre os pontos de maior dificuldade, destacam-se o escasso conhecimento a respeito do comportamento destes pacientes, a carência do entendimento da fisiologia da dor e a dificuldade encontrada por muitos profissionais na escolha de medicamentos que possam compor seu protocolo analgésico.

QUADRO 17.4 Medicamentos analgésicos utilizados em aves.

Grupo/medicamento	Dose mg/kg (frequência)	Observações
Anestésicos locais		
Lidocaína	1 a 4	Maioria das espécies
Bupivacaína	1	
Anti-inflamatórios não esteroidais		
Carprofeno	2 a 4 (8 a 24 h)	Citado o uso de doses entre 5 e 10 mg/kg em rapinantes, anseriformes e

		pombos
Cetoprofeno	1 a 2 (24 h)	Maioria das espécies
Celecoxibe	10 (24 h)	Psitacídeos
Dipirona	20 a 25 (8 a 12 h)	Utilizado em ratitas com desordens gastrintestinais; antipirético
Meloxicam	0,1 a 1 (12 a 24 h)	
Opioides		
Morfina	1 a 3 (2 a 4 h)	Efeito analgésico pode variar conforme a dose e a espécie; administrações intra-articulares em galinhas não apresentaram efeito analgésico
Fentanila	0,2	Analgesia em cacatuas, quando aplicados pela via subcutânea; sujeito a fase excitatória
Butorfanol	0,3 a 2 (4 a 6 h)	Maioria das espécies
Nalbufina	12,5 (3 h)	Papagaio-de-hispaniola
Tramadol	5 a 10 (8 a 12 h)	Maioria das espécies

A escolha de medicamentos para composição de um protocolo analgésico multimodal em répteis ainda se mostra como desafio de grandes proporções para muitos profissionais. No que se refere aos opioides, tal dificuldade mostra-se presente apesar de, diferentemente do que se observa em aves, estudos relacionados ao uso destes analgésicos em répteis terem apresentado resultados que elegem atualmente a morfina e demais representantes do grupo dos agonistas totais como potenciais escolhas para estes pacientes. Além da escolha de medicamentos, uma característica particular e de importância fundamental para o reconhecimento da dor e avaliação da eficácia analgésica em répteis relaciona-se à ectotermia, característica essa que interfere de forma direta no metabolismo destes animais, sendo o padrão de atividade comportamental e a absorção, efeito e excreção de medicamentos prejudicados em pacientes que se encontrem em um ambiente com temperatura inferior a 24°C.

Os principais medicamentos analgésicos e suas respectivas doses para répteis são apresentados no Quadro 17.5.

Em mamíferos selvagens, apesar de negligenciados por muitos profissionais, a identificação e o correto tratamento da dor encontram maiores facilidades no que se relaciona à extrapolação de conhecimento a partir de espécies domésticas de fisiologia similar. Vale ressaltar que, apesar das possíveis semelhanças, todo e qualquer protocolo deve ser monitorado, pois só por intermédio destes resultados pode-se afirmar que a dose de morfina instituída, por exemplo, para o tratamento analgésico de um equino, surtirá o mesmo efeito em um tapirídeo.

A identificação e o correto tratamento da dor em peixes, anfíbios e mesmo em espécies de invertebrados também se mostram importantes e, apesar de menos presentes na rotina do médico-veterinário, também podem surgir como um desafio em algum momento. Resultados de estudos científicos mostram que peixes e anfíbios apresentam as estruturas anatômicas necessárias para a nocicepção, comprovando a existência da mesma e sugerindo a ocorrência da dor. Na experiência dos autores, a utilização da fentanila na dose de 0,5 mg/kg aplicada pela via subcutânea em rãtouro (*Rana catesbeiana*) com fratura pélvica surtiu efeito satisfatório, sendo observados retorno ao padrão de comportamento inicial e ingestão de alimentos. Já no que se refere aos invertebrados, petidina na dose de 0,005 mg/g aplicada pela via intracelomática em barata-de-madagascar (*Gromphadorhina portentosa*) mostrou excitação, incoordenação e posterior sedação.

Diferentemente da dor aguda, a dor crônica consiste em um desafio ainda maior, sendo considerada uma doença, apresentando-se como um desafio de proporções relevantes ainda para medicina. Na Medicina

Veterinária isso não se mostra diferente, sendo tal quadro um pouco mais explorado em pequenos animais e equinos. Em animais selvagens, a dor crônica apresenta-se como algo inexplorado na grande maioria das vezes; no entanto, vale destacar que a ocorrência da mesma se apresenta como uma realidade potencial, uma vez que a negligência ou mesmo o tratamento inadequado da dor aguda consiste em uma importante causa de dor crônica e, diante de tamanha dificuldade de identificação e tratamento da dor em espécies selvagens, há de se considerar o elevado potencial de ocorrência da mesma. Ao contrário do quadro agudo, estudos em pacientes animais com dor crônica são muito escassos e dados relacionados a animais selvagens apresentam-se ainda mais escassos, por vezes ausentes. Na experiência dos autores, pacientes selvagens apresentando quadros oncológicos, artroses, doença intestinal inflamatória e discopatias de coluna vertebral podem se beneficiar de protocolos multimodais comumente utilizados em animais domésticos.

QUADRO 17.5 Medicamentos analgésicos utilizados em répteis.

Grupo/medicamento	Dose mg/kg (frequência)	Observações
Anestésicos locais		
Lidocaína	1 a 5	Maioria das espécies; 4 mg/kg pode ser usado pela via espinal em jabutis e tartarugas de ouvido vermelho com sucesso
Bupivacaína	1 a 2	1 mg/kg pela via intratecal em tartarugas de ouvido vermelho
Mepivacaína 2%	1	Efetivo para o bloqueio de nervo mandibular em crocodilianos
Anti-inflamatórios não esteroidais		
Carprofeno	1 a 4 (24 h)	Sugere-se continuidade do tratamento com aplicações de metade da dose com intervalos entre 24 e 72 h
Meloxicam	0,1 a 0,5 mg/kg (24 h)	Maioria das espécies
Opioides		
Morfina	1 a 10 (4 a 12 h)	Duração e efeito analgésico podem variar conforme dose e espécie; observada analgesia por 4 h em teiús com a dose de 5 mg/kg
	0,1	Utilizado pela via intratecal em tartarugas de ouvido vermelho, analgesia efetiva por até 48 h
Fentanila	0,05 aplicado por via subcutânea	Analgesia por 40 min em *Trachemys* sp.
Meperidina	5 a 10	Maioria das espécies, sem efeito notável em serpentes
Butorfanol	0,3 a 1 (4 a 6 h)	Ausência de efeitos analgésicos em uma grande diversidade de espécies
Tramadol	5 a 10 (48 a 96 h)	Efeito analgésico por 96 h em tartarugas de ouvido vermelho

Além da terapia farmacológica tradicional, técnicas complementares como a homeopatia, a administração de florais e fitoterápicos, associados a acupuntura e a fisioterapia também podem fazer parte do protocolo analgésico aplicado em espécies selvagens. Destaca-se também que a exemplo do homem e de outras espécies domésticas, a dor deve ser também tratada no seu âmbito emocional, e para tal faz-se necessário técnicas que visem ao bem-estar geral do paciente, como práticas de enriquecimento ambiental e outras que busquem, mediante técnicas de manejo, oferecer ao paciente condições de bem-estar. Apesar de amplamente discutidas, tais medidas mostram-se satisfatórias na experiência dos autores.

BIBLIOGRAFIA

Ansah, O.; Raekallio, M.; Vainio, O. Comparison of three doses of dexmedetomidine with medetomidine in cats following intramuscular administration. J. Vet. Pharmacol. Ther., 21, pp. 380-387, 1998.

Bagatini, A.; Gomes, C. R.; Masella, M. Z. Dexmedetomidina: farmacologia e uso clínico. Rev. Bras. Anestesiol., 52, pp. 606-617, 2002.

Baker, B.B.; Sladky, K.K.; Johnson, S.M. Evaluation of the analgesic effects of oral and subcutaneous tramadol administration in red-eared slider turtles. Journal of the American Veterinary Medical Association, 238 (2), pp. 220-227, 2011.

Balbinotto, R.P.; Trindade, M.R.M.; Meyer, F.S.; Muller, A.L.L.; Rosa, A.; Nunes, A.G.; Silva, R. Anesthetic protocol for videolaparoscopic surgery in rabbits. Acta Cirúrgica Brasileira, 25 (1), pp. 121-125, 2010.

Barter, L.S.; Hawkins, M.; Brosnan, R.J.; Antognini, J.F.; Pypendop, B.H. Median effective dose of isoflurane, sevoflurane, and desflurane in green iguanas. American Journal Veterinary Research, 67 (3), pp. 392-397, 2006.

Beier, S.L.; Rosa, A.C.; Oleskovicz, N.; Mattoso, C.R.S.; Moraes, A.N. Efeitos anestésicos da administração intranasal ou intramuscular de cetamina S+ e midazolam em pomba-rola (Streptotelia sp.). Pesquisa Veterinária Brasileira, 33 (4), pp. 517-522, 2013.

Bennett, R.A. Reptile anesthesia. Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine, 7 (1), pp. 30-40, 1998.

Carpenter, J.W. Formulário de animais exóticos, 3ª ed, Editora MedVet, São Paulo, Brasil, 2010.

Carvalho, H.S.; Ciboto, R.; Baitelo, C.G.; Dias, R.A.; Cortopassi, R.G. Anatomia do sistema porta renal e suas implicações no emprego de agentes anestésicos na contenção de avestruzes (Struthio camelus). Ciência Rural, Santa Maria, 37 (6), pp. 1688-1694, 2007.

Caulkett, N. Mammal anesthesia – Bears. In: West, G.; Heard, D.; Caulkett, N. (eds.). Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia, 1st ed, Blackwell Publishing Professional, Ames, Iowa, pp. 409-416, 2007.

Caulkett, N.; Haigh, J.C. Mammal anesthesia – Deer (Cervids). In: West, G.; Heard, D.; Caulkett, N. (eds.). Zoo Animal And Wildlife Immobilization and Anesthesia, 1 st ed, Blackell Publishing Professional, Ames, Iowa, pp. 607-612, 2007.

Corrêa, H.L.; Fecchio, R.S. Odontoestomatologia em roedores e lagomorfos. In: Cubas, Z.S.; Silva, J.C.R.; Catão-Dias, J.L (eds). Tratado de animais selvagens medicina veterinária, 2ª ed, Gen Roca, volume 2, pp. 2042-2055, 2014.

Dobromylskyj, P. Cardiovascular changes associated with anaesthesia induced by medetomidine combined with ketamine in cats. J. Small Anim. Pract., 37, pp. 169-172, 1996.

Dutra, G.H.P. Testudines (Tigre d' água, Cágado e Jabuti). In: Cubas, Z.S.; Silva, J.C.R.; Catão-Dias, J.L (eds). Tratado de animais selvagens medicina veterinária, 2ª ed, Gen Roca, volume 1, pp. 219-258, 2014.

Flanagan, J. Chelonians (Turtles, Tortoises). In: Miller, R.E.; Fowler, M.E. (eds). Fowler's zoo and wild animal medicine, Elsevier Saunders, volume 8, pp. 27-37, 2015.

Gonçalves, E.B.C. Imobilização química em ungulados selvagens. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, Lisboa, Portugal, 2014.

Granholm, M.; McKusick, B. C.; Westerholm, F. C.; Aspegrén, J. C. Evaluation of the clinical efficacy and safety of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their reversal with atipamezol. Vet. Anaesth. Analg., 33, pp. 214-23, 2006.

Grimm, K.A.; Lamont, L.A. Pharmacology and drug delivery – Clinical pharmacology. In: West, G.; Heard, D.; Caulkett, N. (eds.). Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia, 1st ed, Blackwell Publishing Professional, Ames, Iowa, pp. 3-36, 2007.

Gunkel, C.; Lafortune, M. Current Techniques in Avian Anesthesia. Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine, 14 (4), pp. 263-276, 2005.

Gunkel, C.; Lafortune, M. Mammal anesthesia – felids. In: West, G.; Heard, D.; Caulkett, N. (eds.). Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia, 1st ed, Blackwell Publishing Professional, Ames, Iowa, pp. 443-458, 2007.

Guzman, D.S.; Kukanich, B.; Keuler, N.; Klauer, J.M.; Paul-Murphy, J.R. Antinociceptive effects of nalbufine hydrochloride in Hispaniolan Amazon parrots (Amazona ventralis). American Journal Veterinary Research, 72, pp. 736-740, 2011.

Haskins, S.C.; Patz, J. D.; Farver, T.B. Xylazine and xylazine ketamine in dogs. Am J Vet Res., 47, pp. 636-641, 1986.

Hawkins, M.; Paul-Murphy, J. Analgesia de Aves. In: Cubas, Z.S.; Silva, J.C.R.; Catão-Dias, J.L (eds). Tratado de animais selvagens medicina veterinária, 2ª ed, Gen Roca, volume 2, pp. 1806-1863, 2014.

Hoppes, S.; Flammer, K.; Hoersch, K.; Papich, M.; Paul-Murphy, J. Deposition and analgesic effects of fentanyl in white cockatoos (Cacatua alba). Journal of Avian Medicine and Surgery, 17 (3), pp. 124-130, 2003.

Horowitz, I.H.; Vaadia, G.; Landau, S.; Yanco, E.; Lublin, A. Butorphanol-Midazolam combination injection for sedation of great white pelicans (Pelecanus onocrotalus). Israel Journal of Veterinary Medicine, 69 (1), pp. 35-39, 2014.

Jalanka, H. Medetomidine-and ketamine-induced immobilization of snow leopards (Panthera uncia): doses, evaluation, and reversal by atipamezol. J. Zoo Wildl. Med., 20, pp. 154-162, 1989.

Jalanka, H. H.; Roeken, B. O. The use of medetomidine, medetomidine-ketamine combinations, and atipamezol in nondomestic mammals: a review. J. Zoo Wildl. Med., 21, pp. 259-282, 1990.

Kaminish, A.P.S.; Efeitos do citrato de fentanila em Trachemys dorbigni (Duméril e Bibron, 1835) e Trachemys scripta elegans (Wied, 1839). Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Uberlândia, 2013.

Kuusela, E.; Raekallio, M.; Anttila, M.; Falck, I.; Mölsä, S.; Vainio, O. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. J. Vet. Pharmacol. Ther., 23, pp. 15-20, 2000.

Kuusela, E.; Raekallio, M.; Väisänen, M.; Mykkänen, K.; Ropponen, H.; Vainio, O. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. Am J Vet Res, 62, pp. 1073-1080, 2001.

Larsen, R.S.; Kreeger, T.J. Mammal anesthesia – Canids. In: West, G.; Heard, D.; Caulkett, N. (eds.). Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia, 1st ed, Blackwell Publishing Professional, Ames, Iowa, pp. 395-408, 2007.

Leal, W.P. Avaliações sedativa e analgésica da morfina em teiús (Salvator merianae). Dissertação de Mestrado em Biociência Animal. Universidade de São Paulo, Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Pirassununga, São Paulo, Brasil, 2015.

McSweeney, P.M.; Martin, D. D.; Ramsey, D. S.; McKusick, B. C. Clinical efficacy and safety of dexmedetomidine used as preanesthetic prior to general anesthesia in cats. J Am Vet Assoc, 240, pp. 404-412, 2012.

Mendes, G. Clinical use of dexmedetomidine as premedicant in cats undergoing propofol–sevoflurane anaesthesia. J. Feline Med. Surg., 5, pp. 265-270, 2003.

Monteiro, E. R.; Campagnol, D.; Parrilha, L. R.; Furlan, L. Z. Evaluation of cardiorespiratory effects of combinations of dexmedetomidine and atropine in cats. J. Feline Med. Surg., 11, pp. 783-92, 2009.

Mosley, C. Pain and nociception in reptiles. Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice, 14 (1), pp. 45-60, 2011.

Nicolai, A.E.S. Dor e analgesia em répteis. Monografia de conclusão – Pós-graduação “Lato Sensu” em Anestesiologia Veterinária. Instituto Bioethicus, Faculdade de Jaguariúna, São Paulo, 2013.

Pypendop, B.; Verstegen, J. P. Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. Vet Surg. 27, pp. 612-322, 1998.

Rooney, M.B.; Levine, G.; Gaynor, J.; MacDonald, E.; Wimsatt, J. Sevoflurane Anesthesia in desert tortoises (Gopherus agassizii). Journal of Zoo and Wildlife Medicine, 30 (1), pp. 64-69, 1999.

Santos, A.L.Q.; Magalhães, L.M.; Morais, F.M.; Souza, R.R.; Menezes, L.T.; Ferreira, C.H.; Oliveira, S.R.P.; Nascimento, L.R.; Andrade, M.B. Avaliação dos efeitos de diferentes doses de etomidato na contenção farmacológica de cágado-de-barbicha Phrynops geoffroanus SCHWEIGGER, 1812 (Testudines, Chelidae). PUBVET Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia, Londrina, 6 (12), 2012.

Selmi, A. L.; Mendes, G. M.; Figueiredo, J. P.; Barbudo-Selmi, G. R.; Lins, B. T. Comparison of medetomidine-ketamine and dexmedetomidine-ketamine anesthesia in golden-headed lion tamarins. Can. Vet. J., 45, pp. 481-485, 2004.

Silva, J. C. R.; Adania, C. H. Carnivora – felidae. In: Cubas, Z. S.; Silva, J. C.; Catão-Dias, J. L. (eds.). Tratado de animais selvagens, 1ª ed. Roca, São Paulo, pp. 505-546, 2005.

Sladky, K.K.; Kinney, M.E.; Johnson, S.M. Analgesic efficacy of butorphanol in bearded dragons and corn snakes. Journal of the American Veterinary Medical Association, 233 (2), pp. 267-273, 2008.

Sladky, K.K.; Mans, C. Clinical anesthesia in reptiles. Journal of Exotic Pet Medicine, 21, pp. 17-31, 2012.

Sleeman, J. Mammal anesthesia – Great apes. In: West, G.; Heard, D.; Caulkett, N. (eds.). Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia, 1st ed, Blackwell Publishing Professional, Ames, Iowa, pp. 387-394, 2007.

Sneddon, L.U. Pain perception in fish: indicators and endpoints. ILAR Journal, 50 (4), pp. 338-342, 2009.

Souza, M.J.; Cox, S.K. Tramadol use in zoologic medicine. Vet Clin Exot Anim, 14, pp. 117-130, 2011.

Vilani, R.G.O.C. Anestesia injetável e inalatória. In: Cubas, Z.S.; Silva, J.C.R.; Catão-Dias, J.L (eds). Tratado de animais selvagens medicina veterinária, 2ª ed, Gen Roca, volume 2, pp. 1826-1817, 2014.

Wellehan, J.F.X.; Gunkel, C.I.; Kledzik, D.; Robertson, S.A.; Heard, D.J. Use of nerve locator to facilitate administration of mandibular nerve blocks in crocodilians. Journal of Zoo and Wildlife Medicine, 37 (3), pp. 405-408, 2006.

Williams, C.V.; Junge, R.E. Mammal anesthesia – prosimians. In: West, G.; Heard, D.; Caulkett, N. (eds.). Zoo animal and wildlife immobilization and anesthesia, 1st ed, Blackwell Publishing Professional, Ames, Iowa, pp. 367-374, 2007.

SEÇÃO 5

Autacoides e Agentes de Ação Tecidual

O termo **autacoide** deriva do grego *auto* (próprio) + *átos* (remédio), referindo-se às substâncias químicas normalmente encontradas no organismo ou que podem ser nele sintetizadas.

Nesta Seção foram chamadas autacoides algumas substâncias químicas que, embora, tenham estrutura e atividade farmacológicas bastante diferentes, apresentam, em comum, o fato de serem naturalmente encontradas no organismo. São agrupadas como autacoide: a histamina, a serotonina, as angiotensinas, as cininas e as prostaglandinas. Todas participam de fenômenos fisiológicos e patológicos relevantes, porém, as manipulações farmacológicas de algumas delas ainda não têm relevância terapêutica (cininas); outros autacoides, ao contrário, têm importância fundamental na homeostase da economia animal (prostaglandinas). Dá-se ênfase também aos medicamentos que antagonizam as ações autacoides, revelando seu uso terapêutico, quando existe.

18

Histamina, Serotonina e seus Antagonistas

Dario Abbud Righi | Fabiana Galtarossa Xavier | Maria Martha Bernardi

HISTAMINA

A histamina foi sintetizada no início do século 20, mas suas propriedades fisiológicas foram descobertas apenas mais tarde. Esta mesma amina, tal como ocorreu com a acetilcolina, foi encontrada como uma toxina contaminante de extratos do *ergot*, capaz de promover a contração da musculatura uterina. A partir de 1910, Dale e Laidlaw iniciaram o estudo da histamina, descobriram suas ações na musculatura lisa e nos vasos, levantando a hipótese de sua participação em fenômenos fisiológicos e patológicos do organismo. Em 1927, Best *et al.* demonstraram a presença da histamina em amostras de fígado e de pulmão.

Em tecidos animais, a função da histamina, ou β-aminoetilimidazol, foi primeiramente caracterizada como mediadora dos processos inflamatórios e, posteriormente, sua participação também foi confirmada como um modulador importante de numerosos processos fisiológicos, incluindo as reações alérgicas, proliferação celular (incluindo reparação tecidual e estimulação do crescimento de certas neoplasias), angiogênese, permeabilidade vascular, anafilaxia e na secreção gástrica.

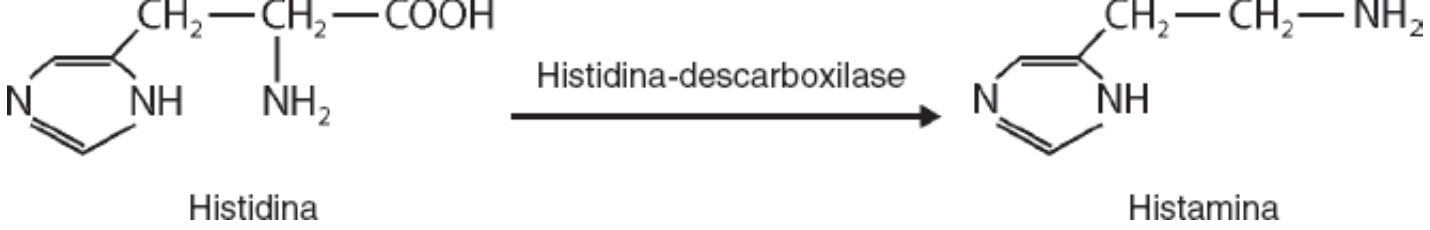
Assim, embora a própria histamina não seja usada como um medicamento, o emprego de seus antagonistas (os chamados anti-histamínicos) tem grande importância terapêutica em diversas enfermidades na Medicina Veterinária.A liberação da histamina endógena é responsável pela sintomatologia ou contribui para o agravamento do quadro clínico promovido por determinada moléstia primária.

Síntese, armazenamento e liberação

A histamina é uma amina primária sintetizada no organismo a partir do aminoácido histidina, que sofre descarboxilação através da enzima histidina-descarboxilase (Figura 18.1), uma enzima que se expressa nas células de todo organismo, inclusive nos neurônios do SNC, nas células da mucosa gástrica parietal, nas células tumorais, nos mastócitos e nos basófilos.

Apesar de esta enzima estar presente em diversos tipos de células e em bactérias da flora intestinal, acredita-se que a histamina ingerida ou produzida por estes microrganismos não contribua para o seu estoque orgânico. Além disso, a administração oral de histamina não promove o aparecimento de qualquer efeito farmacológico, já que é rapidamente biotransformada no fígado e pelas bactérias presentes no intestino.

A histamina está amplamente distribuída nos tecidos de mamíferos, sendo que sua concentração varia de acordo com o tecido e a espécie animal. A histamina também está presente como componente de venenos e nas secreções de picaduras de insetos.



■ **Figura 18.1** Síntese da histamina.

Após sua síntese no complexo de Golgi, a histamina é transportada para o interior de grânulos citoplasmáticos, onde é armazenada em associação iônica com resíduos de glicosaminoglicanos, heparina e proteases, formando um complexo inativo. As principais células que contêm estes grânulos são os mastócitos teciduais e basófilos presentes na circulação (sendo responsáveis por mais de 90% das reservas de histamina dos mamíferos) que, além da histamina, podem promover também a liberação de heparina, bradicinina e serotonina. A histamina pode também ser encontrada em outras células do sistema gastrintestinal, endoteliais, na derme, em alguns neurônios do SNC (hipotálamo), em células em crescimento ou de tecidos em regeneração. No SNC de mamíferos, a histamina é sintetizada no núcleo tuberomamilar do hipotálamo, e os neurônios desta região projetam-se difusamente pelo cérebro e estão envolvidos em diversas funções, tais como sono/vigília, secreção hormonal, controle do sistema cardiovascular, termorregulação, apetite, aprendizado e memória. Além disso, a atividade da enzima histidina-descarboxilase pode ser induzida por diversas situações em várias linhagens de células mieloides e linfoides, como neutrófilos e linfócitos T.

No interior de mastócitos e basófilos, a histamina é produzida lentamente e a sua taxa se renovação é baixa; entretanto, fora destes locais, ela é sintetizada e liberada continuamente, sendo pouco estocada e apresentando, portanto, efeitos fisiológicos e farmacológicos diferentes daqueles apresentados pela histamina contida em mastócitos e basófilos.

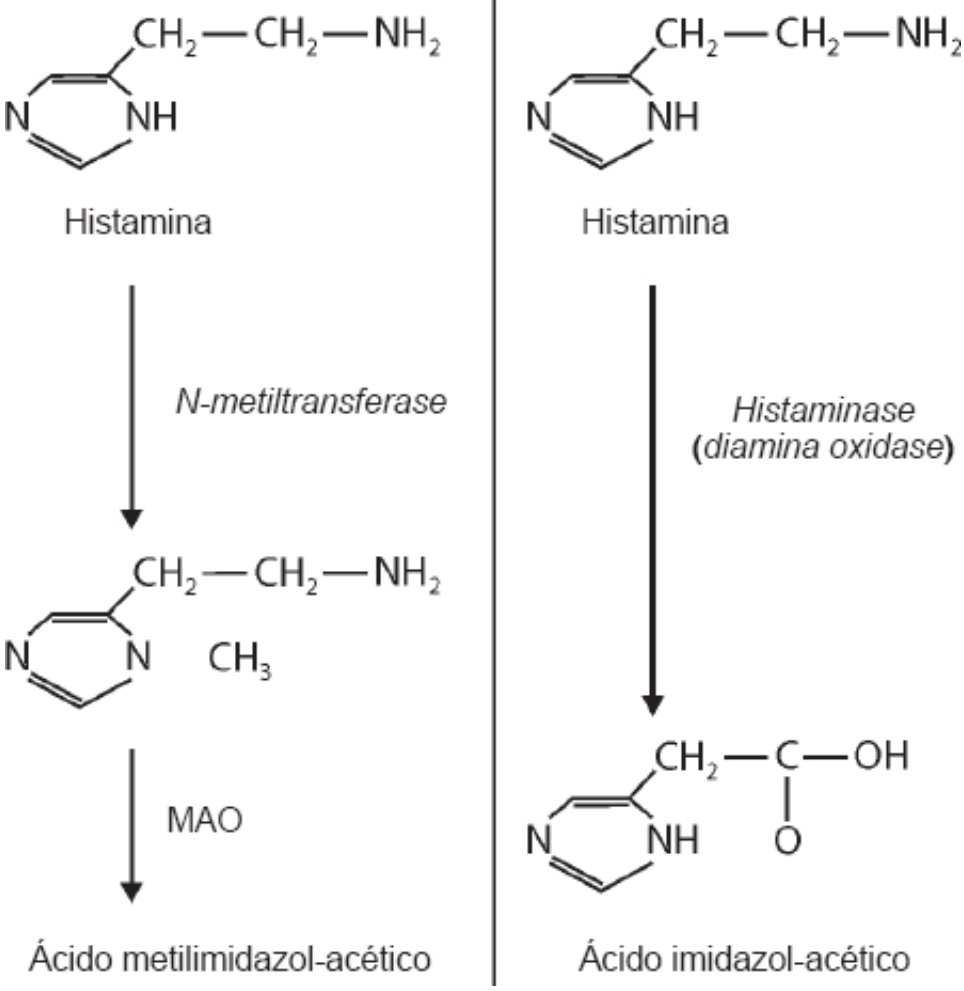
A liberação da histamina pode ser a principal resposta a uma lesão, embora seja, na maioria das vezes, apenas um dos mediadores químicos envolvidos. Sendo assim, a liberação de seus locais de armazenamento pode ocorrer após ação de agentes que causem a lise das células (como toxinas e agentes físicos), agentes sensibilizantes ou por estimulação direta, como ocorre por alguns medicamentos (p. ex., a d-tubocurarina).

Biotransformação

A biotransformação da histamina pode ocorrer através de reações de metilação ou de oxidação, por meio de duas vias metabólicas. A histamina pode ser transformada em N-metil-histamina pela ação da N-metiltransferase ou imidazol-N-metiltransferase. A N-metil-histamina, por sua vez, sofre principalmente a ação da monoaminoxidase (MAO), formando o ácido metilimidazol-acético. A histamina pode também passar por desaminação oxidativa através de reação catalisada pela histaminase (diamina oxidase), originando o ácido imidazol-acético (Figura 18.2). Pequena quantidade de histamina é eliminada pela urina, após sofrer acetilação no sistema gastrintestinal (1%) ou na forma de histamina livre (2 a 3%).

Receptores da histamina

A histamina liberada promove seus efeitos fisiológicos ou patológicos pela ligação a receptores de superfície localizados nas diversas células-alvo. Até o momento, foram reconhecidos quatro tipos de receptores histaminérgicos (chamados de H_1, H_2, H_3 e H_4). Cabe ressaltar que o número do receptor da histamina refere-se à cronologia do seu descobrimento. Em 1966, por meio de estudos utilizando a pirilamina como bloqueador de alguns efeitos de histamina, Ash e Shild mostraram a existência dos receptores H_1 e H_2. O terceiro tipo de receptor (H_3), foi descrito por Lovenberg *et al.* em 1999 e, mais recentemente (2000), o quarto tipo de receptor (H_4) foi relatado por Oda *et al.* Algumas das funções desempenhadas por cada um destes receptores já foram esclarecidas, mas a exata participação deles nas diversas ações fisiológicas e patológicas, bem como o papel desempenhado em cada tecido do organismo ainda estão sendo amplamente estudados, dada a grande complexidade dos mecanismos que os envolvem e a possibilidade de exibirem respostas diferentes entre as espécies animais.



■ **Figura 18.2** Vias metabólicas de biotransformação da histamina.

Todos os receptores da histamina apresentam sete domínios helicoidais transmembrana e realizam a transdução de sinais extracelulares por meio de sistemas de segundo mensageiro mediados pela proteína G.

O receptor H_1 é encontrado em diversos tecidos do organismo, sendo identificado em células do cérebro, musculatura lisa das vias respiratórias, sistema gastrintestinal e geniturinário, medula da adrenal, sistema imune, coração e endotélio vascular. Este receptor está relacionado a várias funções celulares, como contração da musculatura lisa dos brônquios, intestino e vasos, aumento da permeabilidade vascular (a histamina estimula o endotélio a liberar o óxido nítrico produzido a partir a L-arginina) e no desenvolvimento da maioria dos processos alérgicos e anafiláticos (como asma, rinites, alergia alimentar, a picada de insetos ou a medicamentos, atopia e outras). É o principal subtipo de receptor de histamina envolvido com inflamação aguda e desordens alérgicas nos animais e no ser humano. A ligação da histamina a este tipo de receptor também aumenta a síntese de prostaglandina E. Os receptores H_1 são acoplados à proteína G que atuam pelo sistema fosfolipase C/fosfato de inositol.

Os receptores H_2 estão presentes no estômago, vasos, SNC e também no sistema respiratório; sua função neste último local ainda é desconhecida. Também são receptores acoplados à proteína G pelo sistema adenilato ciclase/cAMP. O acúmulo intracelular de AMP cíclico promove o aumento da atividade metabólica em células mesenquimais, neurônios e do sistema imune. Além disso, diferente do que ocorre com os receptores H_1, apresenta diversos efeitos inibitórios, como redução na síntese de anticorpos, da proliferação dos linfócitos T e da produção de citocinas. Alguns locais de ação da histamina, de acordo com o receptor H_1 ou H_2, são ilustrados pela Figura 18.3.

Os receptores H_3 são responsáveis pelo controle da liberação da histamina, ou seja, são receptores pré-sinápticos (autorreceptores) que inibem a liberação da histamina, por meio da inibição da adenilato ciclase, via proteína G inibitória. Podem funcionar também como heterorreceptores, pois estão presentes em outras terminações nervosas e são capazes de inibir a síntese e a liberação de outros neurotransmissores, como a acetilcolina, dopamina, norepinefrina e serotonina. Foram descobertas pelo menos três isoformas deste receptor

em ratos (H_3A, H_3B e H_3C) e duas em seres humanos, as quais são expressas de maneira diferente em diversas áreas do cérebro; estes fatos sugerem que as funções biológicas mediadas por este tipo de receptor podem ser reguladas por meio de mecanismos alternativos. Entre as funções cerebrais associadas a estes receptores estão processos de aprendizado/memória e regulação do apetite. Além disso, a ativação de receptores H_3 em suínos foi capaz de inibir a vasoconstrição simpática da mucosa nasal em suínos, indicando que este tipo de receptor pode ter algum efeito na regulação do tônus vascular em doenças nasais congestivas de origem alérgica.

Os receptores H_4 funcionam também acoplados à proteína G e estão intimamente associados aos receptores do tipo H_3. Embora a ligação da histamina a estes receptores ocorra de maneira semelhante à que ocorre com os demais receptores, existem diferenças que podem sugerir que o desenvolvimento de agentes com especificidade de ligação a estes receptores pode ser benéfico em algumas enfermidades, principalmente naquelas relacionadas ao sistema imune e a reações inflamatórias, como a asma e a alergia. Os receptores H_4 são encontrados principalmente em mastócitos e eosinófilos em diversos tecidos do organismo, como intestino, baço, timo e em outras células do sistema imune, como neutrófilos, monócitos e linfócitos T.

A ligação da histamina a estes diferentes tipos de receptores é capaz de desempenhar uma série de funções, entre as quais destacam-se:

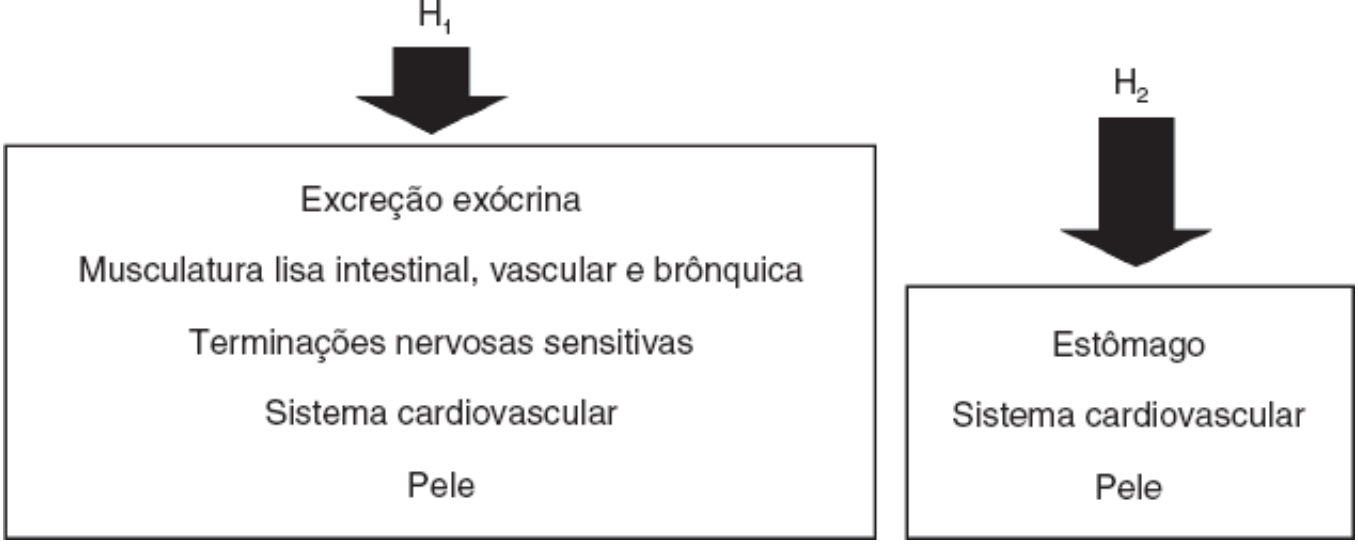
- Vasodilatação arteriolar (participação dos receptores H_1 e H_2)
- Aumento da permeabilidade capilar (principalmente H_1)
- Secreção ácida gástrica (participação do receptor H_2)
- Broncoconstrição (participação do receptor H_1)
- Alteração da frequência cardíaca (participação do receptor H_2)
- Participação nas reações anafiláticas e alérgicas (como asma, rinites, alergia alimentar, a picada de insetos ou a medicamentos, atopia e outras). Recentemente, foi demonstrado que a histamina pode regular a resposta de linfócitos T e de anticorpos por meio de receptores H_1 e H_2. Além disso, o receptor H_4 também é relacionado a funções do sistema imunológico.

Efeitos fisiológicos, farmacológicos e patológicos da histamina

Inflamação e hipersensibilidade

A histamina é um dos mediadores da inflamação, sendo liberada principalmente de mastócitos dos tecidos lesados ou de basófilos sanguíneos após o estímulo desencadeado pela reação inflamatória, danos físicos ou reações alérgicas. A liberação da histamina promove a sensação de dor e de prurido, que é levada ao SNC por meio de terminações nervosas sensitivas. Em neurônios histaminérgicos localizados no SNC, a histamina funciona como um neurotransmissor e, em nervos histaminérgicos eferentes periféricos, a histamina participa também produzindo vasodilatação. Além disso, a histamina pode intensificar a resposta inflamatória por ser quimiotática para eosinófilos e neutrófilos.

As imunoglobulinas E (IgE), que participam das reações alérgicas do tipo antígeno-anticorpo, têm grande afinidade de ligação a mastócitos e basófilos, de tal forma que uma única célula desta pode estar ligada a mais de 500 mil moléculas de IgE. Assim, quando a reação antígeno-anticorpo ocorre com imunoglobulinas já ligadas a mastócitos ou basófilos, há a ruptura destas células ou a liberação de seus grânulos, com consequente liberação de grandes quantidades de diversos mediadores (bradicinina, serotonina, heparina, fatores quimiotáticos, fatores de ativação plaquetária e enzimas lisossômicas) e de histamina, promovendo o desenvolvimento de diversos sinais clínicos, como edema e hipotensão, que podem evoluir até a ocorrência de choque circulatório e morte. Neste processo, a liberação da histamina pode estar relacionada ao cAMP. Quando há aumento da concentração de cAMP, é reduzida a liberação desta amina, ao mesmo tempo que agentes que ativam a adenilato ciclase, como as catecolaminas, ou que inibem a fosfodiesterase, como a teofilina, podem também inibir a liberação da histamina.



■ **Figura 18.3** Alguns dos principais locais de ação da histamina, de acordo com seus receptores H_1 e H_2.

Sendo assim, após o estímulo desencadeante, a liberação da histamina e dos demais mediadores dos seus locais de armazenamento pode promover uma resposta alérgica localizada ou generalizada. Se a liberação da histamina ocorre de forma lenta, permitindo sua inativação antes de atingir a corrente sanguínea, a reação será localizada. Entretanto, se a liberação for rápida o bastante para impedir uma inativação satisfatória, a reação será generalizada.

Secreções

A histamina estimula a secreção do pâncreas e das glândulas salivares, lacrimais e brônquicas. No entanto, tem maior importância a ação da histamina na secreção gástrica, constituída de ácido clorídrico e de pepsina.

Os principais neurotransmissores e hormônios envolvidos na secreção do ácido gástrico são a acetilcolina, a histamina e a gastrina (ver *Capítulo 33*). A acetilcolina estimula todas as células gástricas secretoras, incluindo as células pépticas, parietais e mucosas, que secretam respectivamente pepsinogênio, ácido clorídrico e muco. Por outro lado, a histamina (produzida pelas células enterocromafins) e a gastrina podem estimular principalmente a secreção das células parietais. Assim, a produção e a secreção do ácido gástrico pelas células parietais vai ser proporcional à quantidade de histamina liberada. Entretanto, a liberação deste autacoide envolve principalmente a ação da gastrina (produzida basicamente na porção antral da mucosa gástrica), mas a acetilcolina também pode estimular as células enterocromafins. Deve-se ressaltar que os receptores histaminérgicos relacionados à secreção ácida gástrica são os do tipo H_2.

Sistema cardiovascular

A histamina promove vasodilatação, sendo a hipotensão o efeito resultante geralmente observado na maioria das espécies, incluindo o ser humano, os cães, gatos e macacos. Os vasos de maior calibre, no entanto, tendem a contrair-se pela ação da histamina. Em algumas espécies animais, como, por exemplo, em coelhos, a vasoconstrição pode promover aumento da resistência vascular com consequente aumento da pressão arterial; nesta espécie, a hipertensão é o efeito esperado. Além disso, a histamina estimula a liberação de catecolaminas pelas células cromafins da medula da adrenal, contribuindo para a ocorrência do efeito hipertensor. Assim, a ação final da histamina nos vasos vai depender da espécie animal e do balanço final entre a vasoconstrição em vasos de maior calibre e da vasodilatação em pequenos vasos. Por outro lado, quando administrada localmente, a histamina promove vasodilatação na maioria dos tecidos.

Os efeitos no sistema vascular estão relacionados aos receptores H_1 e H_2. Os receptores H_1 (devido a sua alta afinidade) são estimulados por baixas doses de histamina e causam a ativação da óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS) das células endoteliais dependente de Ca^{2+}; o ácido nítrico (NO) então formado difunde-se para musculatura lisa dos vasos sanguíneos, aumenta o monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) e produz o efeito rapidamente, tendo curta duração; também estão envolvidos no aumento da permeabilidade vascular. Ao contrário, os receptores H_2 (presentes na musculatura lisa dos vasos sanguíneos) respondem a doses mais

elevadas de histamina, e estimulam a via do monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), causando dilatação de maneira mais lenta e com efeitos persistentes. Por esta razão, os antagonistas H_1 revertem de forma eficaz as respostas vasodilatadoras brandas às concentrações baixas de histamina, mas apenas atenuam a fase inicial das respostas mais intensas às concentrações mais elevadas desta amina. No entanto, a proporção em que estes receptores estão envolvidos varia consideravelmente nas diferentes espécies.

O efeito vasodilatador local da histamina, associado à sua capacidade de aumentar a permeabilidade capilar, com consequente extravasamento de fluido e de proteínas plasmáticas para os tecidos, promove o aparecimento do edema. Este efeito se dá principalmente pela ação histaminérgica nas células endoteliais, por meio de receptores H_1. Em alguns casos graves, como em reações alérgicas e no choque anafilático, a ação da histamina e de outros mediadores que causam vasodilatação promove efeitos sistêmicos na pressão arterial (redução devido à vasodilatação de arteríolas) e no retorno venoso (redução consequente à vasodilatação de vênulas e à perda de fluidos pela permeabilidade vascular), podendo levar a rápida ocorrência de choque e morte após poucos minutos.

Experimentalmente, a participação da histamina em processos inflamatórios pode ser observada após a administração subcutânea deste mediador, sendo os efeitos conhecidos como "tríplice reação de Lewis", istoé: mácula (vermelhidão local decorrente da vasodilatação), pápula (edema local consequente ao aumento da permeabilidade vascular em arteríolas, vênulas e capilares) e eritema (vermelhidão difusa).

No coração, a administração de histamina pode provocar a estimulação de receptores H_2 e a liberação de norepinefrina, produzindo efeito inotrópico positivo.

Musculatura lisa extravascular

A ação em receptores H_1 promove a contração da musculatura lisa dos brônquios na maioria dos mamíferos (homem, cão, equino, suíno, caprino, coelhos, bovinos), sendo a cobaia particularmente sensível a este efeito, levando frequentemente à ocorrência de broncoconstrição grave e fatal durante a anafilaxia. Em ovinos, a histamina relaxa esta musculatura através de receptores H_2 e, em gatos, ocorre relaxamento da musculatura lisa da traqueia por meio dos receptores H_1 e H_2. Na maioria das espécies, a histamina também promove contração uterina (com exceção dos ratos) e contração intestinal (por meio de receptores H_1).

Sistema nervoso central

A participação da histamina em funções fisiológicas centrais é bastante complexa e envolve os receptores H_1, H_2 e H_3, além de diversos outros neurotransmissores. Entre estas funções estão controle do estado de vigília-sono, controle do apetite, aprendizado e memória, comportamento agressivo e emoção.

Agonistas e agentes liberadores de histamina

O uso de agonistas de receptores da histamina não tem importância na clínica médica veterinária, tendo sido empregados apenas em modelos experimentais. Em Medicina Humana, a histamina já foi empregada para o diagnóstico da acloridria, do feocromocitoma e na avaliação sensorial e circulatória cutânea através da resposta tríplice de Lewis. A impromidina tem emprego clínico na avaliação da capacidade de secreção gástrica. O Quadro 18.1 mostra exemplos de agonistas de receptores histaminérgicos.

Existem alguns agentes capazes de estimular a liberação de histamina, produzindo os sinais clínicos clássicos, e que são suscetíveis ao bloqueio exercido pelos anti-histamínicos. O principal representante deste grupo é a substância química conhecida como 48/80, além de dextrana, histona e outras substâncias. Da mesma forma, a administração de altas doses de alguns medicamentos é capaz de promover a liberação de histamina, com consequente produção de efeitos colaterais. Entre estes agentes estão a morfina, os alcaloides do curare, a polimixina, a codeína, a papaverina, a meperidina e a atropina.

QUADRO 18.1 Alguns agonistas de receptores da histamina.

H_1	H_2	H_3	H_4

2-metil-histamina	Antamina	Alfametil-histamina imetit	4-metil-histamina
2-fenil-histamina	Betazol	Immepip	Imetit
Fluorofenil-histamina	Dimaprit	Proxifan	Clozapina
Histaprodifeno	Impromidina		Dimaprit
HTMT-dimaleato			OUP16
Pirimidil-etilamina			VUF 8430
Tiazoliletilamina			

Vale destacar também que alguns tipos de peixes, principalmente os da família Scombridae (atuns, bonitos, cavalas, cavalinhas) e outros, como a anchova e a sardinha, apresentam altas concentrações do aminoácido histidina em sua musculatura. A manipulação, a estocagem e o transporte do pescado em condições inadequadas de refrigeração permitem que bactérias contaminantes promovam a descarboxilação desse aminoácido, formando a histamina. A ingestão da carne do peixe contendo altos níveis de histamina é responsável pelo rápido desenvolvimento (poucos minutos a algumas horas) de um quadro tóxico conhecido como escombrotoxicose e a histamina, nestes casos, é chamada de escombrotoxina. Outras aminas biogênicas, como a putrescina e a cadaverina, têm sido sugeridas como potencializadoras da toxicidade promovida pela histamina. O cozimento da carne ou o seu processamento não são capazes de destruir a histamina formada. Os sinais clínicos surgem rapidamente e se assemelham àqueles relacionados às reações alérgicas mediadas pela IgE, incluindo eritema cutâneo (principalmente da face e do pescoço), náuseas, êmese e diarreia. Complicações como hipotensão, broncospasmos e insuficiência respiratória são menos frequentes.

Antagonistas da histamina

Os antagonistas de receptores da histamina, também conhecidos como anti-histamínicos, são agentes capazes de interagir de maneira reversível com receptores da histamina impedindo a sua ação, sem, contudo, estimular estes receptores. Este antagonismo é do tipo competitivo, ou seja, o bloqueio pode ser revertido quando for aumentada a concentração da histamina ou de outro agonista destes receptores.

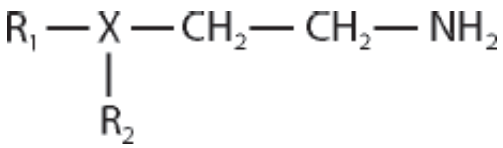
As primeiras evidências experimentais de que os efeitos da histamina poderiam ser antagonizados foram observadas por Bovet e Staub em 1937, através de uma substância conhecida como 929F, capaz de prevenir a morte de cobaias expostas a doses elevadas de histamina. Em vista da grande aplicação clínica de agentes com este tipo de propriedade, iniciou-se, então, a busca de agentes com baixa toxicidade e capazes de antagonizar os efeitos indesejáveis produzidos pela liberação da histamina endógena.

Os anti-histamínicos podem ser classificados de acordo com o seu local de ação em quatro categorias: antagonistas de receptores H_1, antagonistas de receptores H_2, antagonistas de receptores H_3, antagonistas de receptores H_4 e de inibidores da liberação da histamina. Atualmente, apenas os antagonistas de receptores H_1 e H_2 têm alguma aplicação clínica em Medicina Veterinária.

Antagonistas de receptores H_1

A estrutura química destes agentes é resultante de modificações da própria molécula da histamina, podendo ser também classificados de acordo com sua estrutura química como etalonaminas, etilenodiaminas, alquilaminas, piperazinas, fenotiazinas e piperidinas, ou ainda como agentes de primeira (os cinco primeiros grupos) ou segunda geração (piperidinas). A Figura 18.4 mostra a estrutura química geral destes agentes. Nesta, nota-se que uma porção da molécula é a etilamina ($CH_2CH_2NH_2$), responsável pela capacidade destes agentes de competirem com a histamina pelos mesmos receptores. Os radicais R_1 e R_2 podem ser grupamentos arila, X pode ser o átomo de nitrogênio nas etilenodiaminas, o átomo de carbono nas alquilaminas ou a ligação tipo éter (– C – O –), nas etanolaminas. Estes antagonistas podem ainda apresentar estrutura com cadeia aromática, como ocorre com as fenotiazinas ou com o grupo etilamina ligado a estrutura cíclica, como mostram as

piperazinas.



■ **Figura 18.4** Estrutura química geral dos antagonistas de receptores H_1.

Os antagonistas de receptores H_1 são bem absorvidos pela via oral em animais monogástricos, com período de latência para seus efeitos de 30 min e com pico de ação ocorrendo entre 1 e 6 h. Em poligástricos, a latência para o início da ação é de 20 a 45 min após a administração pela mesma via, com duração de efeitos de 3 a 12 h. Apresentam alta lipossolubilidade e alguns deles podem penetrar na barreira hematencefálica, causando sedação. Por isso, a via intravenosa deve ser evitada em alguns casos, devido à possibilidade da ocorrência de efeitos centrais. Entretanto, muitos dos anti-histamínicos de segunda geração não penetram no SNC, não sendo sedativos ou possuindo fraco potencial para sedação. A biotransformação é hepática, sendo capazes de ativar o sistema microssomal hepático, facilitando esse processo.

As principais propriedades farmacológicas destes anti-histamínicos que podem ter utilidade na prática clínica veterinária incluem o controle de alguns tipos de reações inflamatórias e alérgicas, como as promovidas pela picada de insetos (formigas, abelhas), rinites alérgicas e urticária; da cinetose, isto é, náuseas promovidas pelo movimento; e nos casos em que a sedação e a indução do sono sejam indicadas. Estes agentes também podem controlar outras ações da histamina na musculatura lisa (dos brônquios, intestino, útero e vasos). No entanto, vale lembrar que na alergia ou na anafilaxia, outros mediadores também são liberados e, por isso, o uso de outros medicamentos pode ser fundamental para a reversão do quadro clínico ou mesmo para impedir o óbito do animal.

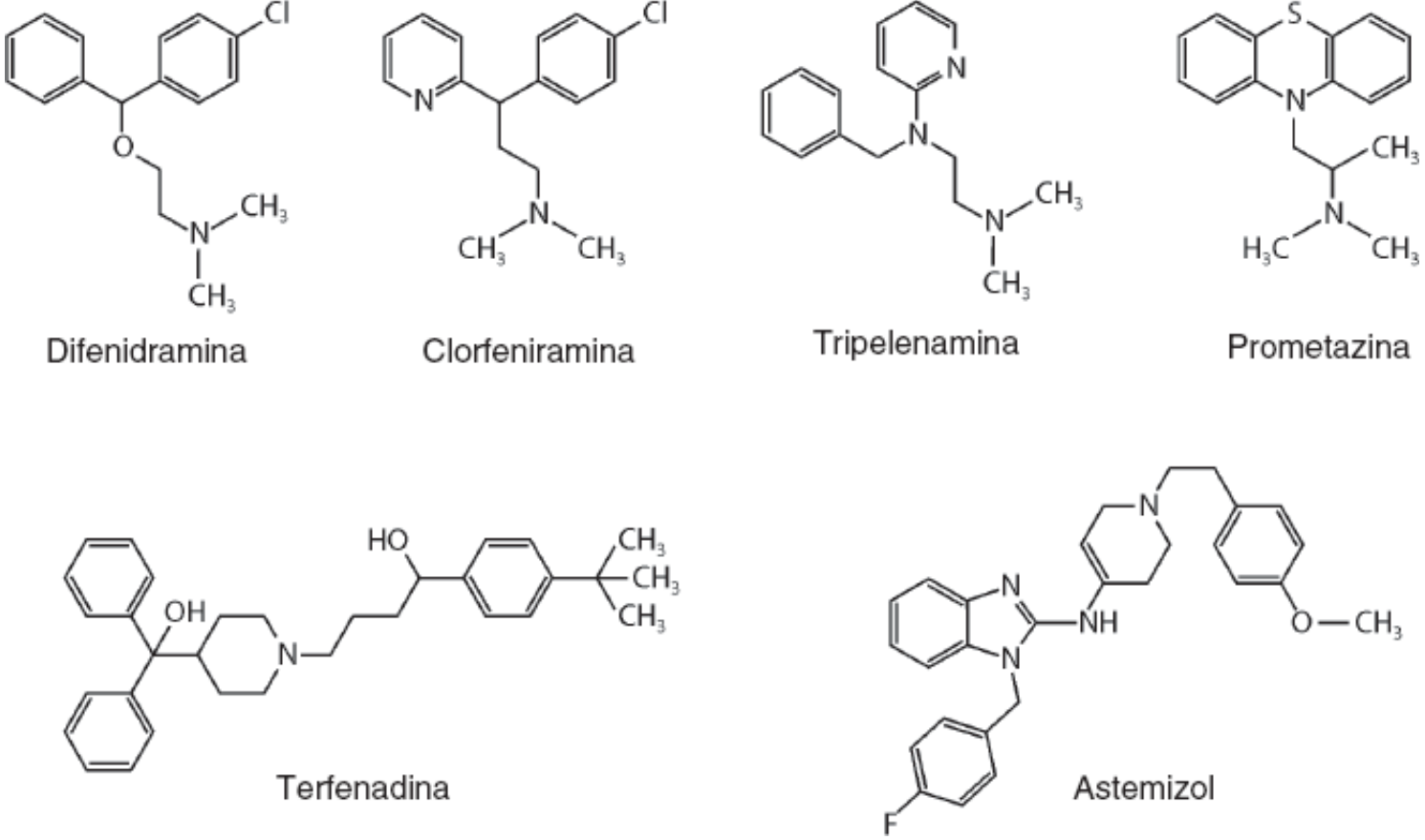
Os efeitos de alguns dos bloqueadores dos receptores H_1 podem também representar ações não relacionadas ao bloqueio destes receptores, mas com o provável efeito de bloqueio nos receptores colinérgicos (particularmente a prometazina e a difenidramina), adrenérgicos (especialmente a prometazina) e serotoninérgicos.

A Figura 18.5 ilustra a estrutura química de alguns anti-histamínicos H_1, e o Quadro 18.2 mostra alguns destes antagonistas empregados em Medicina Veterinária, sua posologia e especialidades farmacêuticas.

Os antagonistas de receptores H_1 são capazes de antagonizar a vasodilatação ou a vasoconstrição mediada pela histamina, além do aumento da permeabilidade vascular e do prurido promovidos por esta amina. Também impedem a estimulação da adrenal e dos gânglios autonômicos, bem como a secreção de diversas glândulas, com exceção da secreção gástrica, onde estão envolvidos receptores H_2.

Outro efeito que pode ser de utilidade clínica é a redução da cinetose (ver *Capítulo 33*), mas este efeito pode se dar em virtude da ação anticolinérgica destes agentes nos receptores muscarínicos. O dimenidrinato e a prometazina são exemplos de agentes com ação potente anticinetose.

Como citado anteriormente, alguns antagonistas de receptores H_1 são capazes de atravessar a barreira hematencefálica, promovendo efeitos depressores, como sonolência, redução do estado de alerta e dos reflexos. Por isso, podem potencializar os efeitos depressores de outros medicamentos, como tranquilizantes e anestésicos. A terfenadina e o astemizol, por produzirem arritmias cardíacas fatais, foram retirados do mercado, e a loratadina, por não atravessar a barreira hematencefálica, permanece para o uso clínico.



■ **Figura 18.5** Estrutura química de alguns antagonistas de receptores H1.

QUADRO 18.2 Classificação de alguns antagonistas de receptores de H_1 utilizados em Medicina Veterinária e posologia sugerida na literatura.

Classificação (especialidades)	Posologia					
	Cães	**Gatos**	**Ferrets**	**Ruminantes e equinos**	**Suínos**	**Aves**
Etanolaminas						
Difenidramina	2 a 4 mg/kg, VO, a cada 6 a 12 h 1 mg/kg IM, SC, IV, a cada 8 a 12 h Não exceder a dose total de 40 mg	2 a 4 mg/kg, VO, a cada 6 a 12 h ou 1 mg/kg, IM, SC, IV, a cada 8 a 12 h	0,5 a 2 mg/kg, a cada 8 a 12 h, VO, ou a cada 12 h, IM	_	_	2 a 4 mg/kg, VO, IM profunda, a cada 12 h 2,2 mg/ℓ na água de bebida 0,06 a 0,1 mℓ da solução pediátrica a cada 10 mℓ de água de beber
Dimenidrinato	4 a 8 mg/kg, VO, IM, IV, a cada 8 a 12 h	4 a 8 mg/kg, VO, IM, IV, a cada 8 a 12 h Não exceder a dose total de 12,5 mg	_	_	_	_
Clemastina	0,05 a 0,1 mg/kg,	0,67 mg/gato, VO, a	_	_	_	_

	VO, a cada 12 h	cada 12 h, ou 0,1 mg/kg, VO, a cada 12 h				
Etilenodiaminas						
Tripelenamina	_	_	_	0,4 a 1,1 mg/kg, IM, IV, a cada 8 a 12 h	_	_
Alquilaminas						
Clorfeniramina ou Clorfenamina	0,5 a 1 mg/kg, VO, a cada 8 a 12 h Prurido 0,22 mg/kg, VO	1 a 2 mg/gato VO, a cada 8 a 12 h Prurido 2 a 4 mg/gato VO	1 a 2 mg/kg, VO, a cada 8 a 12 h	_	_	_
Piperazinas						
Hidroxizina	0,5 a 2 mg/kg, VO, IM, a cada 6 a 8 h Prurido: 1 a 2,2 mg/kg, VO, a cada 8 a 24 h Alteração comportamental: 2,2 mg/kg, VO, a cada 8 a 12 h Não exceder a dose total de 90 mg	10 mg VO, a cada 12 h Alteração comportamental: 2,2 mg/kg, VO, a cada 8 a 12 h	2 mg/kg, VO	0,5 a 1 mg/kg, VO, IM, a cada 8 h	_	_
Fenotiazinas						
Prometazina	0,2 a 0,4 mg/kg (dose máxima 1 mg/kg), VO, SC, IM, a cada 8 a 12 h	0,2 a 0,4 mg/kg (dose máxima 1 mg/kg), VO, SC, IM, a cada 8 a 12 h	_	1 mg/kg, IM, IV	1 mg/kg, IM, IV	1 mg/kg, IM, IV

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea; VO: via oral.

A sedação é o efeito colateral mais comum observado após a administração destes compostos em doses terapêuticas ou nos quadros de intoxicação. Podem ocorrer também incoordenação motora e prostração e, em doses elevadas, alucinações, excitação, ataxia, convulsões, hipertermia, colapso cardiorrespiratório e morte. A gravidade destes sinais é dose-dependente e o tratamento inclui medidas de descontaminação do sistema gastrintestinal, sintomáticas e de suporte, pois não há antídoto específico.

Outros efeitos colaterais que podem ocorrer com o uso destes medicamentos são distúrbios do sistema gastrintestinal (náuseas, êmese, constipação intestinal ou diarreia) e reações de sensibilidade. Além disso, alguns destes medicamentos podem apresentar efeitos anticolinérgicos, causando midríase, taquicardia e boca seca. Por isso, pacientes em tratamento com inibidores da MAO não devem utilizar anti-histamínicos, pois os inibidores podem aumentar os efeitos anticolinérgicos dos anti-histamínicos.

Experimentalmente foi observada teratogenicidade para roedores com alguns desses produtos; por isso, seu uso deve ser cauteloso em animais prenhes. O Quadro 18.3 mostra os principais efeitos colaterais observados após o uso de antagonistas de receptores H_1.

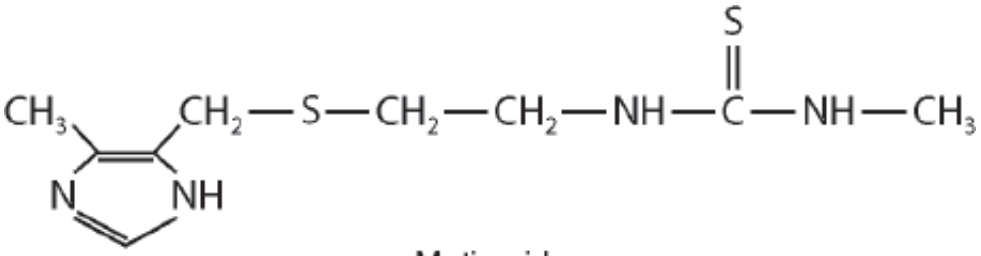
Antagonistas de receptores H_2

Os antagonistas de receptores H_2 são compostos com estrutura química formada pela porção imidazol da molécula de histamina e modificação de sua cadeia lateral. Apresentam pouca ou nenhuma afinidade pelos receptores H_1. Os primeiros antagonistas destes receptores sintetizados foram a burimamida e a metiamida; porém, a cimetidina foi o primeiro fármaco de importância clínica, sendo obtida da modificação da molécula da metiamida, que, apesar de possuir ação potente sobre receptores H_2, apresenta alta nefrotoxicidade e promove agranulocitose em seres humanos. A redução desta toxicidade foi obtida pela adição de um grupo ciano no lugar do grupamento tiol existente na molécula da metiamida (Figura 18.6).

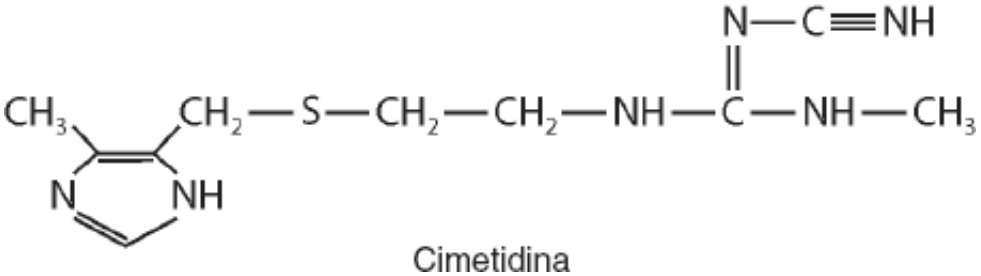
QUADRO 18.3 Intensidade dos efeitos adversos observados com o uso de anti-histamínicos H_1.

Anti-histamínicos	SNC		Sistema gastrintestinal	Ação anticolinérgica	Coração
	Estimulação	Depressão			
Primeira geração					
Etanolaminas	Baixa	Alta	Baixa	Alta	Sem efeito
Etilenodiaminas	Baixa	Moderada	Alta	Baixa	Sem efeito
Alquilaminas	Alta	Moderada	Moderada	Baixa	Sem efeito
Piperazinas	Baixa	Baixa	Baixa	Baixa	Sem efeito
Fenotiazinas	Baixa	Moderada	Baixa	Baixa	Sem efeito
Segunda geração					
Piperidinas	Sem efeito	Sem efeito	Sem efeito	Sem efeito	Baixa

SNC: sistema nervoso central.



Metiamida



Cimetidina

■ **Figura 18.6** Estrutura química da metiamida e da cimetidina.

Embora estes antagonistas bloqueiem a ação da histamina em todos os receptores H_2, seu principal uso terapêutico é a redução da secreção gástrica (por reduzirem as concentrações intracelulares de cAMP) no tratamento de gastrites e úlceras, diminuindo a acidez e acelerando a cicatrização (para detalhes, veja *Capítulo 33*). Cabe ressaltar que estes agentes inibem a secreção do ácido gástrico estimulada pela histamina, mas têm pouco ou nenhum efeito inibidor contra a secreção induzida pela acetilcolina e a gastrina. A cimetidina é muito empregada nestes casos. Além desta, foram desenvolvidos outros antagonistas de H_2, como a ranitidina (ação 5 a 10 vezes superior à da cimetidina), a nizatidina (ação semelhante à da ranitidina) e a famotidina (ação 20 a 50 vezes superior à da cimetidina e 3 a 20 vezes a da ranitidina). Estes agentes também podem ser divididos em agentes de primeira (cimetidina e metiamida), segunda (ranitidina) ou terceira geração (nizatidina e famotidina). A biotransformação de cimetidina, ranitidina e famotidina é hepática. A cimetidina tem baixa meia-vida sérica, estando esta aumentada nos pacientes com insuficiência renal. A nizatidina é eliminada principalmente pelos rins e sua biodisponibilidade é próxima a 100%, (ocorre pouca biotransformação de primeira passagem).

Apesar da ampla distribuição dos receptores H_2 no organismo, os antagonistas destes receptores praticamente não interferem com outras funções do organismo. Apresentam especificidade por este tipo de receptor, sendo capazes de impedir as ações da histamina por ele mediadas, como, por exemplo, na estimulação da secreção gástrica, contração da musculatura uterina e efeitos no sistema cardiovascular. No entanto, o uso destes agentes pode interferir na absorção de medicamentos pH-dependentes. Além disso, a ranitidina e a nizatidina possuem efeito procinético por apresentarem também efeito anticolinesterásico, aumentando a motilidade gastrintestinal e podendo agravar os quadros em que há obstrução do sistema digestório.

Entre os efeitos colaterais destes medicamentos estão náuseas, diarreia ou constipação intestinal, prurido e perda da libido. Efeitos no SNC, como alucinações, podem ocorrem em pacientes idosos ou após a administração pela via intravenosa. Por inibir o sistema oxigenase de função mista do fígado, a cimetidina pode interferir na biotransformação de inúmeros fármacos (como diazepam, varfarina, fenitoína, quinidina, carbamazepina, teofilina, imipramina), causando aumento da concentração sérica destas substâncias; além disso, a dosagem da cimetidina deve ser reduzida nos indivíduos com insuficiência renal e hepática. Foi descrita a ocorrência de efeito antiandrogênico e estimulante da prolactina e diminuição da contagem espermática com o uso da cimetidina. Fármacos que dependem de meio ácido para a absorção, como o cetoconazol, podem ter sua eficácia reduzida quando da administração concomitante com os antagonistas H_2.

Antagonistas de receptores H_3 e H_4

Os antagonistas de receptores H_3 foram desenvolvidos com a potencial finalidade terapêutica de melhorar o estado de alerta em seres humanos por meio do aumento da liberação de histamina do SNC e em outras enfermidades, como Alzheimer, epilepsia, distúrbios de atenção e obesidade.

Considerando-se a alta similaridade existente entre os receptores H_3 e H_4, não é incomum que haja agentes com ação em ambos receptores, como a tioperamida. No entanto, estes antagonistas ainda não têm sido aplicados na rotina clínica de pacientes animais, mas sim na investigação da participação dos receptores H_3 e H_4 em diversos mecanismos e possíveis usos clínicos de seus antagonistas. Por exemplo, há estudos em animais de laboratório usando antagonistas de receptores H_3 e H_4 na investigação da dor neuropática, como os denominados GSK189254 e GSK334429 (antagonistas H_3), JNJ 7777120 (antagonista H_4) e a tioperamida (antagonista H_3 e H_4).

Inibidores da degranulação de mastócitos

Neste grupo de agentes encontram-se medicamentos como o cromoglicato dissódico, que apresenta aplicação terapêutica em seres humanos como preventivo dos sinais clínicos de asma, rinite e bronquite alérgica. Sua eficácia em Medicina Veterinária é ainda desconhecida.

SEROTONINA

A 5-hidroxitriptamina ou serotonina (5-HT) foi descoberta na década de 1930 e atualmente é reconhecida como

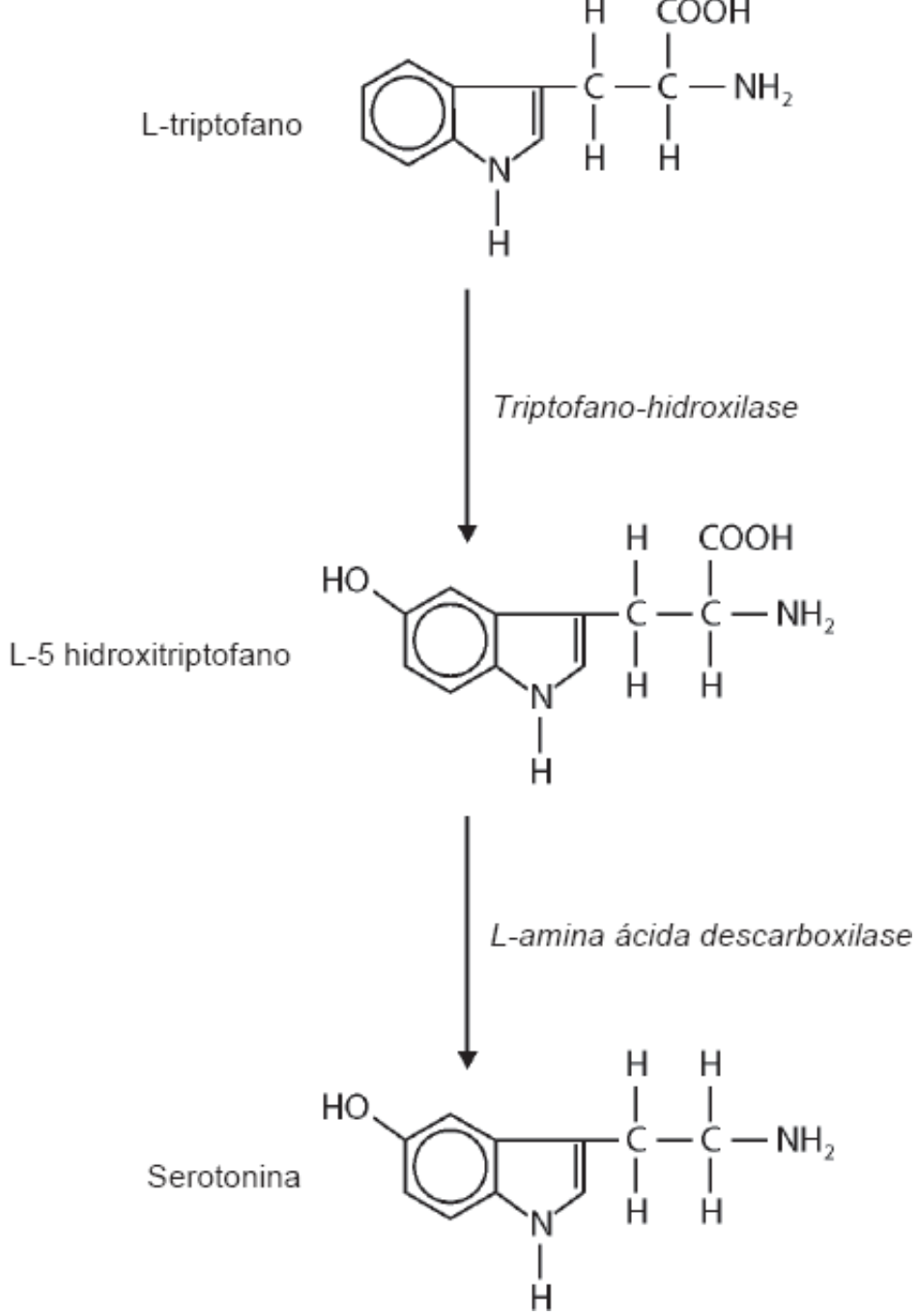
reguladora da função da musculatura lisa dos sistemas gastrintestinal e cardiovascular, bem como agente que aumenta a agregação plaquetária e um neurotransmissor no sistema nervoso central (SNC). Deste modo, não é de se estranhar que a 5-HT seja encontrada em altas concentrações nas células enterocromafins por todo o sistema gastrintestinal, em grânulos de armazenamento nas plaquetas e largamente no SNC. Embora tenha sido implicada como reguladora de inúmeros processos fisiológicos, apenas quatro dos sete subtipos de receptores têm função definida. Provavelmente este fato esteja relacionado aos seus diversos receptores, os quais serão abordados mais adiante, bem como suas possíveis aplicações em Medicina Veterinária.

Síntese, armazenamento e biotransformação

A 5-hidroxitriptamina ou serotonina (5-HT) é uma indolamina produto da hidroxilação e carboxilação do aminoácido L-triptofano, como mostrado na Figura 18.7.

O primeiro passo para a síntese da serotonina no SNC, e também em outros locais, como nas células enterocromafins presentes na mucosa gastrintestinal, é a captação do triptofano. O triptofano, oriundo principalmente da dieta proteica, é transportado ativamente por carreadores comuns a outras cadeias de aminoácidos. Portanto, o nível de triptofano, principalmente no cérebro, é influenciado não apenas por sua concentração plasmática, mas também pela concentração plasmática dos outros aminoácidos que competem por estes mesmos carreadores proteicos. De fato, os aminoácidos neutros, tais como tirosina, fenilalanina, leucina, isoleucina e valina, competem com o triptofano também no transporte através da barreira hematencefálica. O L-triptofano sofre, então, a ação da triptofano-hidroxilase, transformando-se em L-5 hidroxitriptofano. O segundo passo é a transformação do L-5 hidroxitriptofano em serotonina. A enzima responsável por esta última conversão é a L-amina ácida descarboxilase, que está amplamente distribuída e tem grande espectro de especificidade a diferentes substratos. Isto torna praticamente impossível controlar os níveis de serotonina cerebral através desta via enzimática.

A biotransformação da serotonina pode ocorrer no fígado ou no seu tecido de origem, sendo que a principal via deste processo ocorre em duas etapas e envolve a MAO. Inicialmente, há a desaminação oxidativa da serotonina pela MAO, originando o 5-hidroxi-indolacetildeído. Em seguida, este pode ser oxidado pela enzima aldeído deidrogenase a ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), seu principal metabólito (Figura 18.8) ou sofrer redução pela aldeído redutase a 5-hidroxitriptofol (5-HTOL). Estes metabólitos podem passar por glicuronidação ou sulfatação e serem eliminados principalmente pela via urinária.



■ **Figura 18.7** Síntese da serotonina.

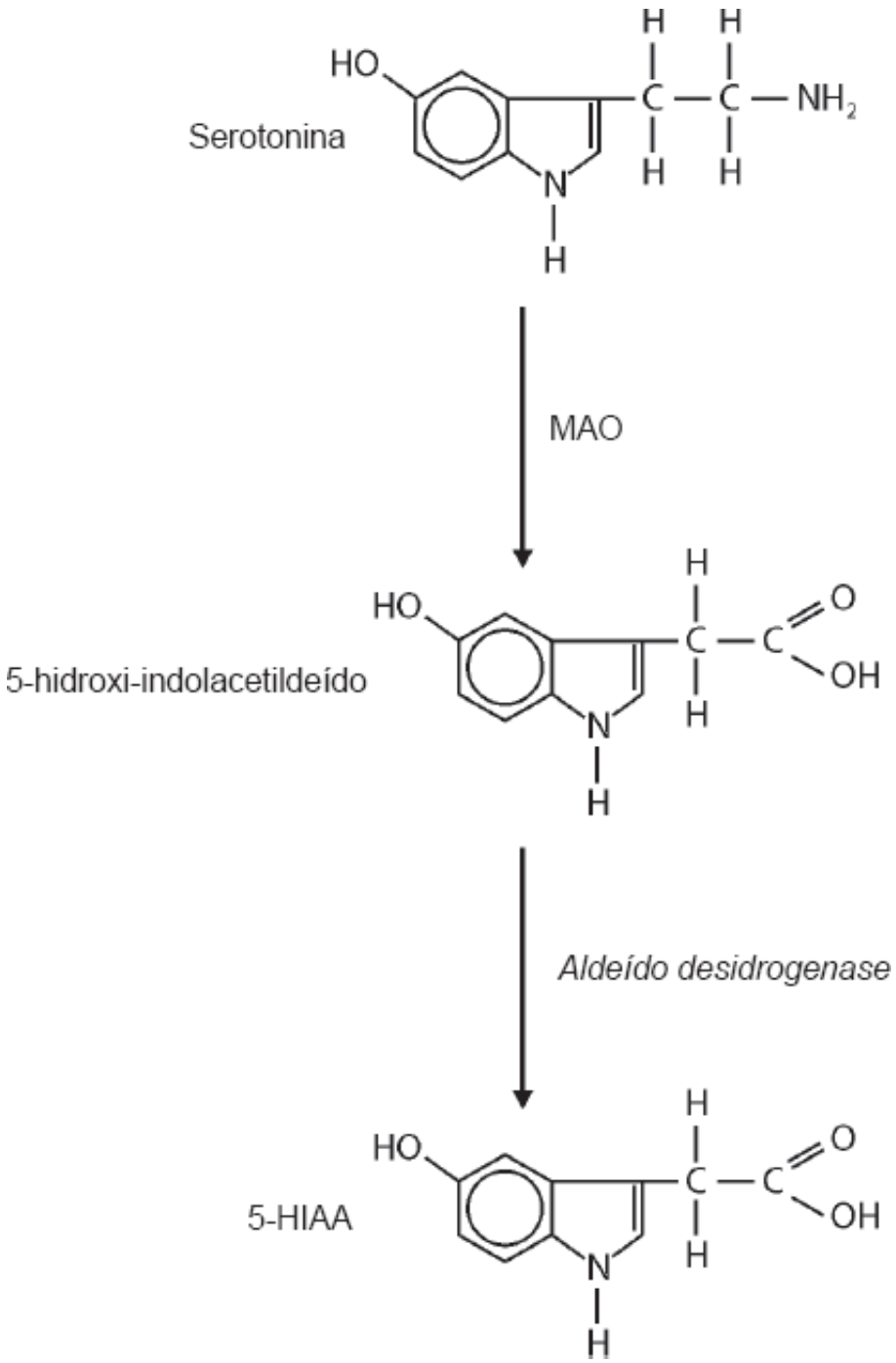
Além da produção da serotonina nas terminações nervosas serotoninérgicas e posterior acúmulo nas vesículas sinápticas, onde fica protegida da MAO, a maior parte da serotonina presente no organismo é sintetizada e armazenada nas células enterocromafins da mucosa gástrica, constituindo a principal fonte da serotonina circulante. Cabe ressaltar que a serotonina não é sintetizada nas plaquetas, sendo apenas captada a partir da circulação e armazenada em grânulos secretores por transporte ativo.

Receptores da serotonina

A serotonina exerce suas funções por meio da interação com uma variedade de receptores, os quais podem estar relacionados ao sistema de segundo mensageiro, estimulando ou inibindo a adenilciclase e alterando os níveis de cAMP, por meio do sistema fosfolipase C/fosfato de inositol, controlando o fluxo de cálcio, ou ainda pela regulação dos canais iônicos.

Recentemente, a utilização de técnicas de biologia molecular, como a clonagem, permitiu a caracterização de novos tipos de receptores da serotonina em animais, o que favoreceu o conhecimento da relação entre estrutura e função, bem como a compreensão dos seus mecanismos de regulação homeostática no desenvolvimento e plasticidade sináptica. Embasado nas suas características estruturais e operacionais, os

receptores 5-HT estão subdivididos em sete classes distintas (5-HT_1 a 5-HT_7), sendo identificados 14 subtipos. Existem pelos menos cinco subtipos de receptores 5-HT_1, três subtipos de 5-HT_2, dois subtipos de 5-HT_5 e apenas um subtipo de 5-HT_3, 5-HT_4, 5-HT_6 e 5-HT_7. Portanto, torna-se clara a existência de grande heterogeneidade de funções que envolvem os receptores serotoninérgicos.



■ **Figura 18.8** Via de biotransformação que origina o principal metabólito da serotonina, o ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA).

De fato, o receptor 5-HT_{1A} também atua como um autorreceptor somatodendrítico que modula a atividade dos neurônios serotoninérgicos. A ativação deste receptor parece modular o comportamento emocional e alimentar, funções cognitivas, maturação e diferenciação celular. Os receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} modulam a liberação de serotonina e de outros neurotransmissores, como, por exemplo, a acetilcolina. Receptores 5-HT_2 estão envolvidos com o córtex visual, modulação do comportamento alimentar e mediação da vasoconstrição, e o receptor 5-HT_3 modula a liberação de 5-HT e parece estar envolvido em mecanismos de percepção da dor, liberação de acetilcolina e dopamina, bem como motilidade gástrica e secreção de fluidos entéricos. Os receptores 5-HT_3 e 5-HT_4 parecem também estar envolvidos com a motilidade gastrintestinal.

Efeitos fisiológicos, farmacológicos e patológicos da serotonina

A serotonina está envolvida com a regulação de vários mecanismos relacionados ao comportamento, incluindo sono, percepção de dor (nocicepção), depressão e atividade sexual, bem como a regulação da motilidade do sistema gastrintestinal e hemostasia.

De fato, a serotonina é uma amina vasoativa que exerce efeitos sistêmicos no sistema cardiovascular (cronotropismo e inotropismo positivos), musculatura lisa (broncoconstrição, estímulo do peristaltismo) e promoção da agregação plaquetária. Quando o endotélio é lesado, ocorre aglutinação plaquetária inicial mediada por substâncias liberadas pelas próprias plaquetas, que será posteriormente acelerada pela liberação da serotonina (estocada nos grânulos das próprias plaquetas), o que leva a hemostasia, pela estimulação do receptor 5-HT_2.

Conforme já citado, a serotina age como um neurotransmissor no SNC, relacionado principalmente ao sistema límbico, controlando reações de ansiedade, medo, sono e percepção à dor. De fato, alterações nos níveis extracelulares de serotonina em áreas do SNC são obtidas durante diferentes estados comportamentais. Sabe-se que redução nos níveis de serotonina aumenta a sensibilidade para a dor, o comportamento exploratório, a atividade locomotora e o comportamento agressivo e sexual. Em seres humanos e animais, distúrbios psíquicos são associados a alterações das funções da serotonina, como agressividade, comportamento obsessivo e também déficit de atenção.

Com relação ao comportamento sexual, a serotonina apresenta efeito inibitório na liberação hipotalâmica de gonadotrofinas, com a consequente diminuição da resposta sexual. Por outro lado, esta redução facilita a conduta sexual.

A serotonina é o principal neurotransmissor inibitório do núcleo hipotalâmico ventromedial, região do SNC onde está localizado o centro da saciedade. Este efeito hipotalâmico da serotonina é altamente específico para os carboidratos, necessitando de outros cofatores centrais e periféricos para agir nas proteínas e nos lipídios. Assim, se por um lado a diminuição da serotonina resulta em ganho de peso (efeito observado com o uso de alguns antidepressivos – veja *Capítulo 14*), o excesso de serotonina, por outro lado, produz anorexia.

A serotonina é também um dos principais neurotransmissores do núcleo supraquiasmático hipotalâmico, regulador central de todos os ritmos endógenos circadianos, além de exercer efeito na temperatura corpórea, promovendo hipotermia pela estimulação do receptor 5-HT_1 e hipertermia pela estimulação do receptor 5-HT_2.

A regulação farmacológica da função serotoninérgica, concomitantemente com o manejo do ambiente (identificação e modificação das condições ambientais em que os animais expressam a sintomatologia, além de treinamento comportamental) e modificação comportamental (identificação e modificação do comportamento do dono que se reflete no do animal) é empregada no tratamento de doenças de animais de companhia (como cães e gatos) e cavalos, como depressão, ansiedade, agressividade, desordem obsessiva compulsiva e fobia social. Neste contexto, sabe-se que alguns dos mais importantes agentes antidepressivos inibem a recaptação de serotonina.

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

Os inibidores da receptação da serotonina, como, por exemplo, a fluoxetina, devem ser utilizados de maneira criteriosa pelo médico-veterinário, pois causam secundariamente estimulação dos receptores serotoninérgicos, levando a alguns efeitos adversos, como sedação e perda do apetite. Além disto, são necessárias algumas semanas de tratamento para se notar algum efeito benéfico. Deste modo, recomenda-se monitoramento contínuo e bem próximo, pela necessidade do ajuste da dose (normalmente 1 a 2 mg/kg a cada 24 h, indicada para o tratamento de fobia a trovões ou barulhos altos, distúrbios de ansiedade e agressividade em cães).

Agonistas e antagonistas da serotonina

Embora existam diversos agonistas e antagonista de receptores serotoninérgicos, poucos são aqueles com utilização prática em animais, pois sua indicação na terapêutica veterinária ainda não está bem estabelecida. O Quadro 18.4 mostra o emprego terapêutico de alguns deles.

A cisaprida, um agonista 5-HT_4, era comumente empregada no tratamento do íleo paralítico em equinos e,

em pequenos animais, no refluxo gastresofágico, regurgitação associada ao megaesôfago idiopático, gastroparesia e megacólon em gatos. Contudo, em seres humanos, foi associada à ocorrência de arritmias cardíacas graves e fatais, o que fez com que a sua comercialização fosse proibida. Experimentalmente, este fármaco foi substituído com sucesso pelo tegaserode (HTF 919 – agonista 5-HT_4) no tratamento do íleo paralítico em equinos.

A ondansetrona, um antagonista 5-HT_3, tem indicação na clínica de pequenos animais no controle da êmese induzida pela quimioterapia, sendo geralmente fornecida 30 min antes do início da administração do quimioterápico (ver *Capítulo 33*). Outros exemplos de antagonistas 5-HT_3 são a granisetrona, a dolasetrona e a tropisetrona, porém, o uso em veterinária é ainda limitado.

A trazodona, antagonista 5-HT_2, é utilizada, em Medicina Humana, no tratamento de depressão profunda, sendo sua eficácia bem documentada em pacientes idosos, como substituto dos benzodiazepínicos, devido a sua eficácia ansiolítica e efeito normalizador do sono em quadros depressivos. Recentemente, em Medicina Veterinária, a trazodona demonstrou ser de grande valia durante a fase pós-cirúrgica ortopédica, quando há necessidade de tranquilizar o animal, devido ao grande tempo de restrição de movimentos.

QUADRO 18.4 Exemplos de alguns agentes agonistas e antagonistas da serotonina, de acordo com o mecanismo de ação.

Agente	Ação	Uso
Cetanserina	Antagonista receptor 5-HT_2	Ovino: pró-cinético
Trazodona	Antagonista receptor 5-HT_2	Cães: auxiliar na restrição de movimentos no pós-cirúrgico
Ondansetrona	Antagonista receptor 5-HT_3	Equino: íleo paralítico
Tegaserode	Agonista receptor 5-HT_4	Cães e gatos: antiemético

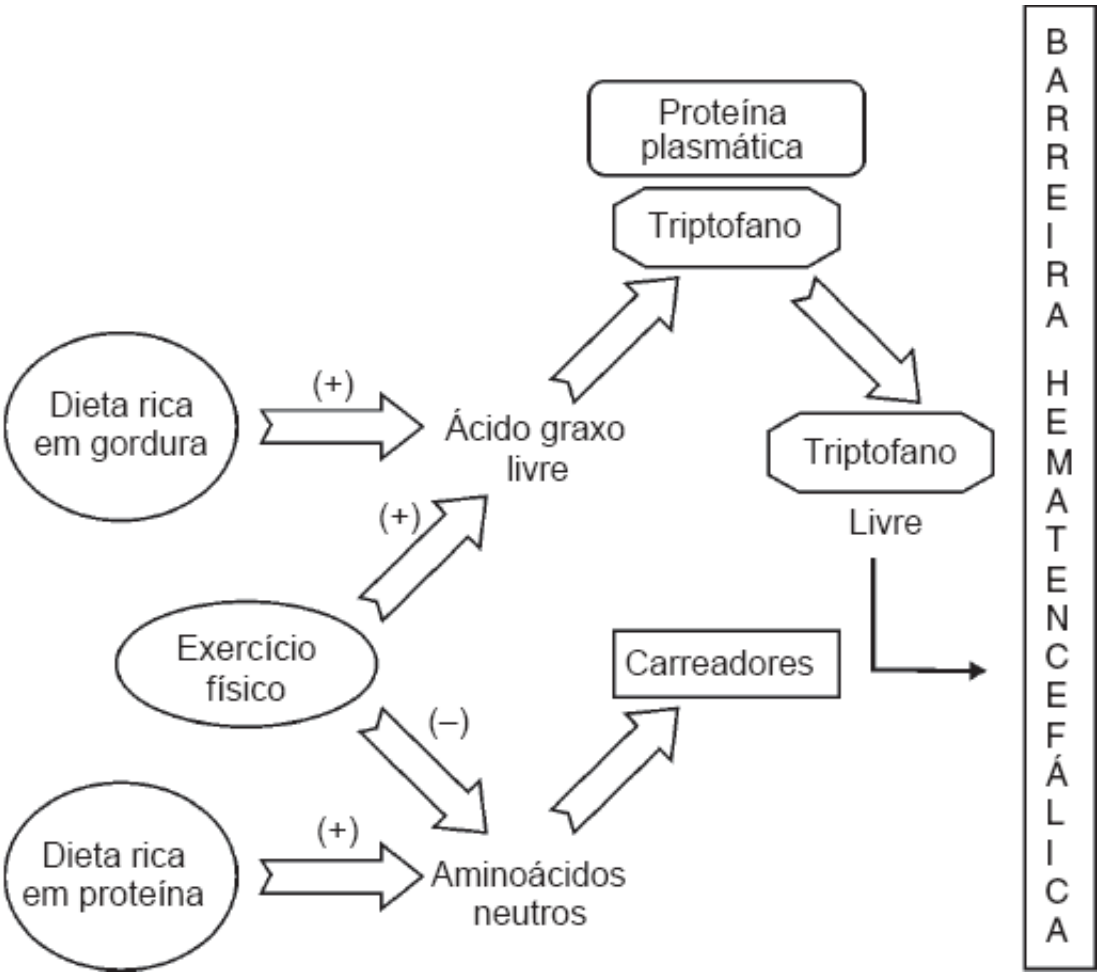
Uso do precursor da serotonina em Medicina Veterinária

Em Medicina Veterinária, foi introduzida recentemente a suplementação alimentar com L-triptofano que, como já salientado, é um aminoácido essencial e precursor da serotonina. A suplementação com L-triptofano é feita considerando-se que, em situações normais, o aumento da concentração plasmática deste aminoácido eleva a sua captação pelo SNC. Além disso, a enzima triptofano hidroxilase, responsável pela conversão do L-triptofano em L-5 hidroxitriptofano, não é totalmente saturada pelo seu substrato e não há nenhum mecanismo de *feedback* negativo conhecido para a serotonina. Teoricamente, o aumento nos níveis deste neurotransmissor no SNC equivaleria a um aumento dos níveis de serotonina.

Entretanto, mesmo sem a administração de triptofano, diversos fatores nutricionais, bem como atividade física, podem influenciar seu transporte através da barreira hematencefálica e, consequentemente, alterar a produção de serotonina. De fato, animais que têm acesso a uma dieta rica em gordura têm elevada concentração de serotonina. Dietas gordurosas elevam os níveis de ácido graxos livres, deslocando o triptofano ligado a proteínas plasmáticas (como a albumina), aumentando a concentração plasmática de triptofano livre e, assim, os níveis de serotonina. Por outro lado, animais recebendo altos níveis de proteína apresentam maior concentração de cadeias grandes de aminoácidos neutros do que de triptofano, os quais competem pelo mesmo carreador, diminuindo os níveis de serotonina. A concentração destes aminoácidos é reduzida pela liberação de insulina, que parece remover seletivamente os aminoácidos neutros do plasma, com um efeito menor para o triptofano.

Animais que fazem exercícios físicos tendem a ter níveis elevados de serotonina, pois acredita-se que o exercício promova um aumento nos níveis plasmáticos de ácido graxo livre e diminua os níveis plasmáticos de aminoácidos neutros, em virtude da captação pelos músculos esqueléticos. Sabe-se que ambas as condições aumentam os níveis de triptofano, elevando a produção de serotonina (Figura 18.9).

A prática de realizar a suplementação com altos níveis de triptofano é empregada em Medicina Veterinária, principalmente em animais de produção com o objetivo de controlar e reduzir o estresse, o medo e a agressividade. Entretanto, recomenda-se não utilizar em bovinos pela via oral, pois o rúmen contém microrganismos que convertem o triptofano em 3-metil indol, o qual está associado à doença respiratória grave. O Quadro 18.5 traz as principais indicações da suplementação com triptofano em Medicina Veterinária em diferentes espécies, bem como os possíveis efeitos colaterais.



■ **Figura 18.9** Efeito da dieta e do exercício físico na disponibilidade de triptofano. O aumento (+) dos níveis plasmáticos de ácidos graxos livres e a diminuição (–) dos níveis plasmáticos de aminoácidos neutros favorecem o transporte do triptofano através da barreira hematencefálica e, consequentemente, o aumento nos níveis cerebrais de serotonina.

QUADRO 18.5 Principais indicações e possíveis efeitos colaterais do uso da suplementação com triptofano em Medicina Veterinária.

Espécie animal	Indicações	Efeitos colaterais
Gado leiteiro estabulado	Controle do estresse que diminui a produção leiteira	Doença respiratória aguda
Galinhas poedeiras	Controle do estresse que diminui a produção de ovos	Não descritos
Suínos	Diminuição da agressividade pré-abate	Não descritos
Suínos (período de creche)	Aumento do bem-estar e manutenção da integridade gastrintestinal em períodos específicos de aumento da carga de estresse	Não descritos
Equinos	Hiperatividade	Aumento da frequência respiratória, hemólise e hemoglobinúria

Cães e gatos	Ansiedade, agressividade, dermatite psicogênica, medo excessivo e hiperatividade	Não descritos

BIBLIOGRAFIA

Adachi, N.; Liu, K.; Motoki. A.; Nishibori, M.; Arai, T. Suppression of ischemia/reperfusion liver injury by histamine H4 receptor stimulation in rats. European Journal of Pharmacology, v. 21, n. 544(1-3), p. 181-187, 2006.

Adams, H. R. Farmacologia e terapêutica veterinária. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 1034 p.

Al Bulushi, I.; Poole, S.; Deeth, H. C.; Dykes, G. A. Biogenic amines in fish: roles in intoxication, spoilage, and nitrosamine formation. A review. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, v. 49, n. 4, p. 369-77, 2009.

Allen, D. G.; Dowling, P. M.; Pasloske, K.; Woods, J. P. Handbook of veterinary drugs. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 1109 p.

Andrade, S. F. Manual de terapêutica veterinária. 2 ed. São Paulo: Ed. Roca, 2002. 697 p.

Bagshaw, C. S.; Ralston, S.L.; Fisher, H. Behavioral and physiological effect of orally administered tryptophan on horses subjected to acute isolation stress. Applied Animal Behaviour Science, v. 40, p. 1-12, 1994.

Breunig, E. Michel, K.; Zeller, F.; Seidl, S.; Weyhern, CW.; Schemann, M. Histamine excites neurones in the human submucous plexus through activation of H1, H2, H3 and H4 receptors. Journal of Physiology, v. 1, n. 583 (Pt 2), p. 731-42, 2007.

Carlson, J. R.; Dyer, I. A.; Johnson, R. J. Tryptophan-induced intersticial pulmonary emphysema in cattle. American Journal of Veterinary Research, v. 29, p. 1983-1989, 1968.

Chaouloff, F. Effects of acute physical exercise on central serotoninergic systems. Medicine and Science in Sports and Exercise, v. 29, p. 58-62, 1997.

Compêndio Médico: Dicionário brasileiro de medicamentos. 34 ed. São Paulo: Andrei, 1999.

Compêndio Veterinário: Dicionário brasileiro de medicamentos veterinários. 33 ed. São Paulo: Andrei, 2005.

Day, C.; Higginbottom, K. B. Animal behavior case of the month. Underlying anxiety disorder in an aggressive dog. Journal of American Veterinary Medical Association, v. 242, n. 8, p. 1071-1073, 2013.

DEF: Dicionário de especialidades farmacêuticas. São Paulo: EPUB (Editora de Publicações Biomédicas), 2015.

DeNapoli, J. S.; Dodman, N. H.; Shuster, L.; Rand, W. M.; Gross, K. L. Effect of dietary protein content and tryptophan supplemention on dominance agression, territorial agression, and hyperactivity in dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 217, p. 504-508, 2000.

Esch, I. J. P.; Thurmond, R. L.; Jongejan, A.; Leurs, R. The histamine H_4 receptor as a new therapeutic target for inflammation. Pharmacological Sciences, v. 26, n. 9, p. 462-469, 2005.

Fernstrom, J. D.; Wurtman, R. J. Brain serotonin content: regulation by plasma neutral amino acids. Science, v. 178, p. 414-416, 1972.

Fernstrom, J. D.; Wurtman, R. J. Control of brain serotonin levels by the diet. Advances in Biochemistry and Psychopharmacology, v. 11, p. 133-141, 1974.

Fogel, W. A.; Jochem, J.; Lewinski, A. Influence of the H_3/H_4 receptor antagonist, thioperamide on regional haemodynamics in rats with trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. Inflammation Research, v. 56, suppl. 1, p. 21-22, 2007.

Fukui, H. Review of some molecular and physiological studies of histamine H_1 receptor function (Hiroshi Wada Symposium). Inflammation Research, v. 54, n. 1, p. S52-S53, 2005.

Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. 9 ed. New York: McGraw Hill, 1996. 1905 p.

Gomez-Ramirez, J.; Johnston, T. H.; Visanji, N. P.; Fox, S. H.; Brotchie, J. M. Histamine H_3 receptor agonists reduce L-dopa-induced chorea, but not dystonia, in the MPTP-lesioned nonhuman primate model of Parkinson's disease. Movement Disorders, v. 21, n. 6, p. 839-846, 2006.

Gutzmer, R.; Mommert, S.; Gschwandtner, M.; Zwingmann, K.; Stark, H.; Werfel, T. The histamine H_4 receptor is functionally expressed on T(H)2 cells. Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 123, n. 3, p. 619-625, 2009.

Guyton, A. C.; Hall, J. E. Textbook of medical physiology. 10 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000. 1064 p.

Grimmett, A.; Sillence, M. N. Calmatives for excitable horse: A review of L-tryptophan. The Veterinary Journal, v. 170, p. 24-32, 2005.

Gruen, M. E.; Roe, S. C.; Griffith, E.; Hamilton, A.; Sherman, B. L. Use of trazodone to facilitate postsurgical confinement in dogs. Journal of American Veterinary Medical Association, v. 245, n. 3, p. 296-301, 2014.

Henry, Y.; Seve, S.; Mounier, A.; Ganier, P. Growth performance and brain neurotransmitters in pigs as affected by tryptophan, protein, and sex. Journal of Animal Science, v. 74, p. 2700– 2710, 1996.

Koopmans, S. J.; Guzik, A. C.; Van Der Meulen, J.; Dekker, R.; Kogut, J.; Kerr, B. J.; Southern, L. L. Supplemental l-tryptophan effects on serotonin, cortisol, intestinal integrity, and behaviour in weanling piglets. Journal of Animal Science, v. 84, p. 963-971, 2006.

Korotkova, T. M.; Sergeeva, O. A.; Ponomarenko, A. A.; Haas, H. L. Histamine excites noradrenergic neurons in locus coeruleus in rats. Neuropharmacology, v. 49, p. 129-134, 2005.

Lavon, O.; Lurie, Y.; Bentur, Y. Scombroid fish poisoning in Israel, 2005-2007. Israel Medical Association Journal, v. 10, n. 11, p. 789-92, 2008.

Laycock, S. R.; Ball, R. O. Alleviation of hysteria in laying hens with dietary tryptophan. Canadian Journal of Veterinary Research, v. 54, p. 291-295, 1990.

Lim, H. D.; van Rijn, R. M.; Ling, P.; Bakker, R. A.; Thurmond, R. L.; Leurs, R. Evaluation of histamine H1-, H2-, and H3-receptor ligands at the human histamine H4 receptor: identification of 4- methylhistamine as the first potent and selective H4 receptor agonist. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, v. 314, n. 3, p. 1310-1321, 2005.

Lippold, B. S.; Hildebrand, J.; Straub, R. Tegaserod (HTF 919) stimulates gut motility in normal horses. Equine Veterinary Journal, v. 36, n. 7, p. 622-627, 2004.

Lorenzi, S.; Mor, M.; Bordi, F.; Rivara, S.; Rivara, M.; Morini, G.; Bertoni, S.; Ballabeni, V.; Barocelli, E.; Plazzi, P. V. Validation of a histamine H_3 receptor model through structure-activity relationships for classical H_3 antagonists. Bioorganic & Medicinal Chemistry, v. 13, p. 5647-5657, 2005.

Masaki, T.; Chiba, S.; Tatsukawa, H.; Noguchi, H.; Kakuma, T.; Endo, M.; Seike, M.; Watanabe, T.; Yoshimatsu, H. The role of histamine H_1 receptor and H_2 receptor in LPS-induced liver injury. The Federation of American Societies for Experimental Biology, v. 19, p. 1245-1252, 2005.

Medhurst, S.; Collins, S.; Billinton, A.; Bingham, S.; Dalziel, R.; Brass, A.; Roberts, J.; Medhurst, A.; Chessell, I. Novel histamine H3 receptor antagonists GSK189254 and GSK334429 are efficacious in surgically-induced and virally-induced rat models of neuropathic pain. Pain, v. 138, n. 1, p. 61-69, 2008.

Moesta, A. Animal behavior case of the month. Noise phobia. Journal of American Veterinary Medical Association, v. 244, n. 5, p. 538-40, 2014.

Nakanishi, Y.; Shigemori, K.; Yanagita, K.; Mieno, M. Behavioural and growth effect of oral administration of rumen protected tryptophan on weanling beef calves. Memoirs of the Faculty of Agriculture Kagoshima University, v. 34, p. 89-95, 1998.

Norsworthy, G. D.; Crystal, M. A.; Grace, S. F.; Tilley, L. P. O paciente felino: tópicos essenciais de diagnóstico e tratamento. 2 ed. Barueri: Manole, 2004. 815 p.

Papich, M. G. Handbook of Veterinary Drugs. Philadelphia: Saunders, 2002. 551 p.

Peters, L. J.; Kovacic, J. P. Histamine: metabolism, physiology, and pathophysiology with applications in veterinary medicine. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, v. 19, n. 4, p. 311-328, 2009.

Predy, G.; Honish, L.; Hohn, W.; Jones, S. Was it something she ate? Case report and discussion of scombroid poisoning. Canadian Medical Association Journal, v. 168, n. 5, p. 587-588, 2003.

Robertson, D. J.; Burke, C. A.; Schwender, B. J.; Wargovich, M. J.; Greenberg, E. R.; Sandler, R. S.; Ahnen, D. J.; Rothstein, R.; Mott, L. A.; Baron, J. A. Histamine receptor antagonists and incident colorectal adenomas. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, v. 22, p. 123-128, 2005.

Rouvinen, K.; Archbold, S.; Laffin, S.; Harri, M. Long-term effects of tryptophan on behavioural response and growing-furring performance in silver fox (*Vulpes vulpes*). Applied Animal Behaviour Science, v. 63, p. 65-77, 1999.

Schlicker, E.; Malinowska, B.; Kathmann, M.; Gothert, M. Modulation of neurotransmitter release via histamine H_3 heteroreceptors. Fundamental and Clinical Pharmacology, v. 8, n. 128, p. 128-137, 1994.

Schwartz, J. C.; Arrang, J. M.; Garbarg, M. Histaminergic transmission in mammalian brain. Physiological Reviews, v. 71, n. 1, p. 1-51, 1991.

Smith, F. M.; Haskelberg, H.; Tracey, D. J.; Moalem-Taylor, G. Role of histamine H_3 and H_4 receptors in mechanical hyperalgesia following peripheral nerve injury. Neuroimmunomodulation, v. 14, n. 6, p. 317-325, 2007.

Stepita, M. E.; Bain, M. J. Animal behavior case of the month. Noise phobia, cognitive dysfunction, separation anxiety,

attention-seeking behavior, and medical causes. Journal of American Veterinary Medical Association, v. 242, n. 9, p. 1227-1229, 2013.

Tetlow, L. C.; Woolley, D. E. Histamine, histamine receptors (H_1 and H_2), and histidine decarboxylase expression by chondrocytes of osteoarthritic cartilage: an immunohistochemical study. Rheumatology International, v. 26, n. 2, p. 173-178, 2005.

Van der Goot, H.; Timmerman, H. Selective ligands as tools to study histamine receptors. European Journal of Medicinal Chemistry, v. 5, n. 1, p. 5-20, 2000.

Warner, R. D.; Eldridge, G. A.; Hofmeyr, C. D.; Barnett, J. L. The effect of dietary tryptophan on pig behaviour and meat quality – preliminary results. Australian Society of Animal Production, v. 22, p. 325, 1998.

Weiss, R.; Abel, D.; Scholtysik, G.; Straub, R.; Mevissen, M. 5-Hydroxytryptamine mediated contractions in isolated preparations of equine ileum and pelvic flexure: pharmacological characterization of a new 5-HT_4 agonist. Journal of Veterinary Pharmacological Therapy, v. 25, p. 49-58, 2002.

Winberg, S.; Overli, O.; Lepage, O. Suppression of aggression in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) by dietary L-tryptophan. Journal of Experimental Biology, v. 204, p. 3867–3876, 2001.

Xie, H.; He, S. H. Roles of histamine and its receptors in allergic and inflammatory bowel diseases. World Journal of Gastroenteroly, v. 11, n. 19, p. 2851-2857, 2005.

Zanini, A. C.; Oga, S. Farmacologia aplicada. 5 ed. São Paulo: Atheneu, 1994. 739 p.

Zhang, M. Q.; Leurs, R.; Timmerman, H. Histamine H_1-receptor antagonists. In: Wolff, M. E. Burger's medicinal chemistry and drug discovery, 5. ed. New York: John Wiley & Sons, p. 495-559, 1997.

19

Prostaglandinas

João Palermo-Neto | Rubens Paes de Arruda | Ed Hoffmann Madureira

INTRODUÇÃO

Prostaglandinas são membros de uma grande família de compostos endógenos, conhecidos como eicosanoides, e derivados de ácidos graxos oxigenados e insaturados que apresentam 20 átomos de carbono. Exercem profundo e marcante efeito em uma ampla gama de atividades biológicas, de praticamente todas as células e tecidos, representando um dos mais importantes autacoides envolvidos com as regulações homeostáticas. Esta amplitude de efeitos biológicos abrange praticamente toda a atividade orgânica, incluindo-se, entre outras, a função reprodutora, o controle da pressão sanguínea, a função renal, a formação de trombos, os processos inflamatórios, o fluxo sanguíneo regional, a função muscular lisa, a atividade neuronal e alguns processos patológicos como as úlceras gástricas. Por tudo isso, não é de se estranhar o grande interesse que vêm despertando para farmacólogos e toxicológos que encontram nas prostaglandinas possíveis alvos para intervenções farmacológicas ou para o entendimento de problemas decorrentes do uso incorreto de certos agentes terapêuticos, como os anti-inflamatórios não esteroides.

O reconhecimento das prostaglandinas deve ser creditado a dois ginecologistas americanos, Kurzok e Lieb, que no início dos anos 1930 relataram-nas no sêmen humano. Couberam, no entanto, a um pesquisador sueco, Goldblatt, e a outro inglês, von Eüler, as comunicações científicas feitas de modo independente em 1935, informando que os extratos de líquido seminal e de glândulas acessórias afetavam a pressão sanguínea sistêmica e a função contrátil da musculatura lisa. Como estas substâncias ativas eram diferentes dos outros autacoides conhecidos até então foram denominadas, por von Eüler, de prostaglandinas (PG), provavelmente por terem níveis elevados em extratos de próstata. Investigações posteriores revelaram a existência das prostaglandinas em todos os tecidos do organismo, identificando-as como uma grande família de lipídios ácidos com estrutura química singular e intimamente relacionada; o nome original, no entanto, persistiu.

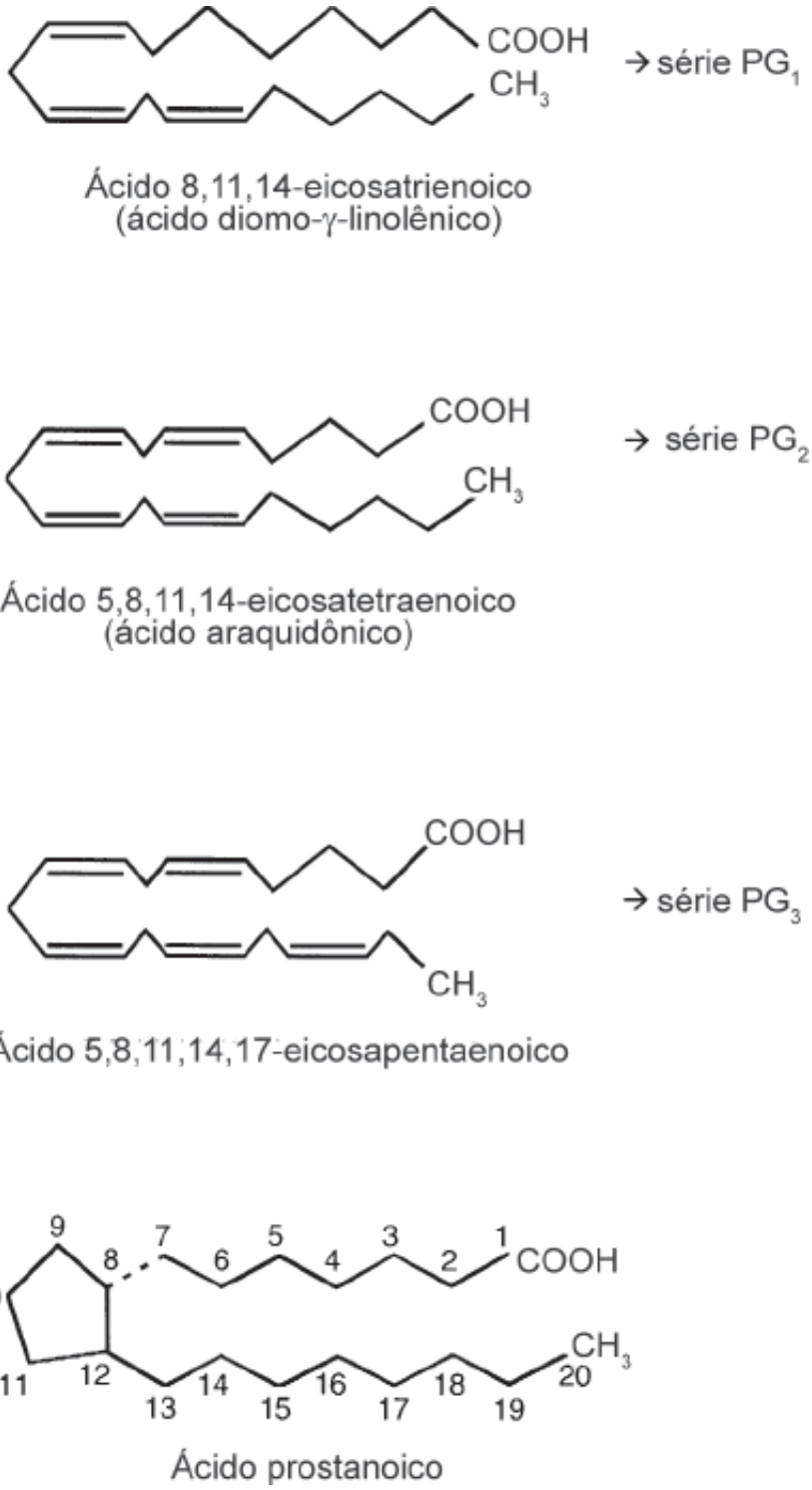
ESTRUTURA QUÍMICA E NOMENCLATURA

As prostaglandinas de ocorrência natural são derivadas de ácidos graxos poli-insaturados essenciais, isto é, que não são sintetizados pelo organismo, e que apresentam 20 átomos de carbono e 1 núcleo ciclopentano em sua estrutura, chamado de ácido prostanoico. Estes precursores são o ácido 8,11,14-eicosatrienoico ou ácido diomo-γ-linolênico, o ácido 5,8,11,14-eicosatetranoico ou ácido araquidônico e o ácido 5,8,11,14,17-eicosapentenoico (Figura 19.1). Destes precursores, o ácido araquidônico é o mais importante por originar prostaglandinas em maior quantidade e em praticamente todos os tecidos de mamíferos superiores. Como os ácidos graxos precursores compartilham do prefixo “eicosa” (do grego *eíkosi* = vinte), seus compostos relacionados, incluindo-se as prostaglandinas, são denominados coletivamente de eicosanoides, isto é, apresentam 20 átomos de carbono.

É o anel ciclopentano que define a classe da prostaglandina (A, B, C, D, E, F) ou de seus compostos mais

relacionados: os endoperóxidos cíclicos (G e H), o tromboxano e a prostaciclina ou PGI (Figura 19.2). Das prostaglandinas, a PGF é a única que apresenta isomeria, em função de sua estrutura química, pelo posicionamento espacial das duas hidroxilas ligadas ao anel; desta forma, a letra grega α anexada à sigla indica que estas hidroxilas posicionam-se no mesmo plano do anel.

Como os ácidos graxos que originam as prostaglandinas contêm um total de 3, 4 ou 5 ligações duplas (carbono-carbono) em suas estruturas, as prostaglandinas deles derivadas terão, respectivamente, uma, duas ou três ligações duplas nas cadeias laterais; é esta quantidade de insaturações (duplas ligações) que dá origem ao número que aparece como subíndice ao lado da palavra PG. Assim, por exemplo, na PGE_1 existe uma só ligação dupla (entre C_{13} e C_{14}), e na $PGF_2\alpha$ existem duas ligações duplas (entre C_5 e C_6 e entre C_{13} e C_{14}) e, assim por diante, nas PGE_3 e em outros endoperóxidos (Figura 19.3).

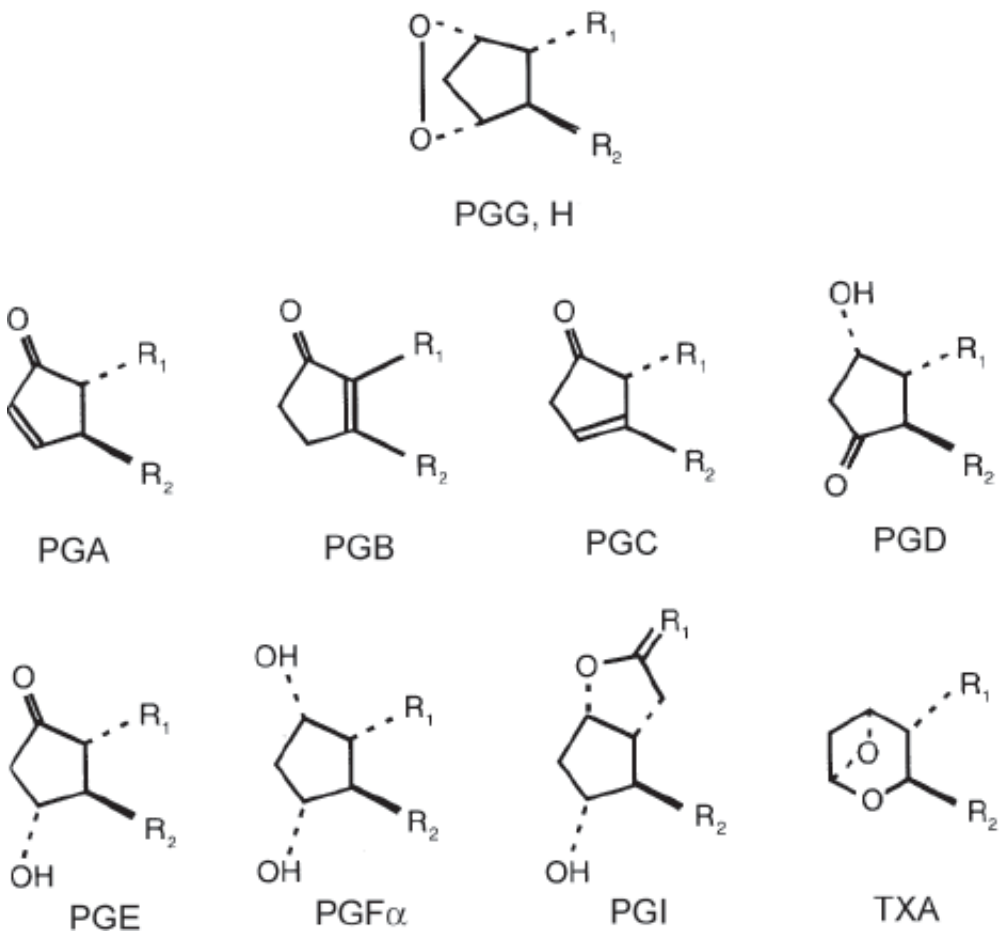


■ **Figura 19.1** Estrutura dos ácidos graxos precursores das prostaglandinas das séries 1, 2 e 3 e do ácido prostanoico.

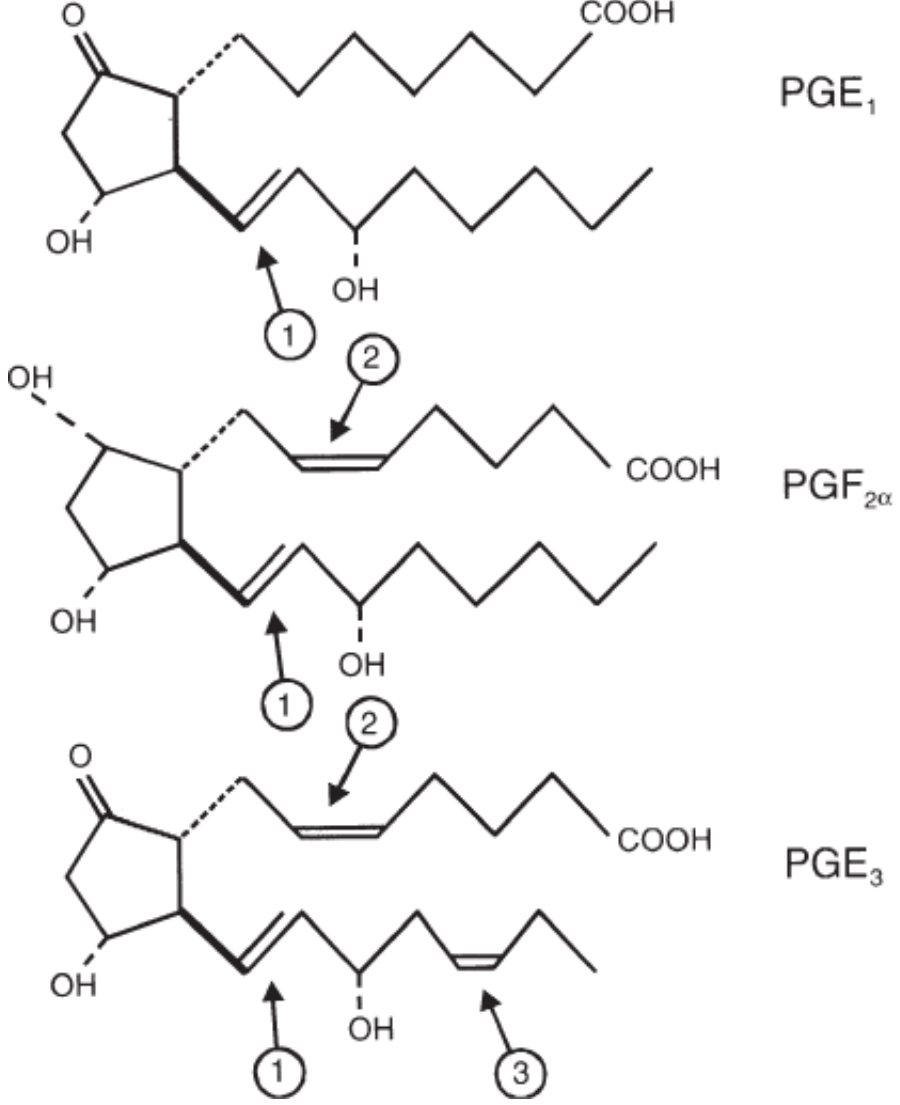
Alguns análogos da $PGF_2\alpha$ já foram sintetizados; dentre eles citam-se, pela importância terapêutica em Medicina Veterinária, o cloprostenol (Ciosin®), o dinoprosta (Lutalyse®), o misoprostol (Cytotec®), o fluprostalene, o fluprostenol e o luprostiol. Mais recentemente, conseguiram-se separar as formas dextrogira e levogira do cloprostenol, já estando disponível para uso clínico o d-cloprostenol (Veteglan®), reputado como tendo maior seletividade para os receptores das prostaglandinas do trato genital feminino e, desta forma, induzindo menor intensidade de efeitos colaterais.

BIOSSÍNTESE

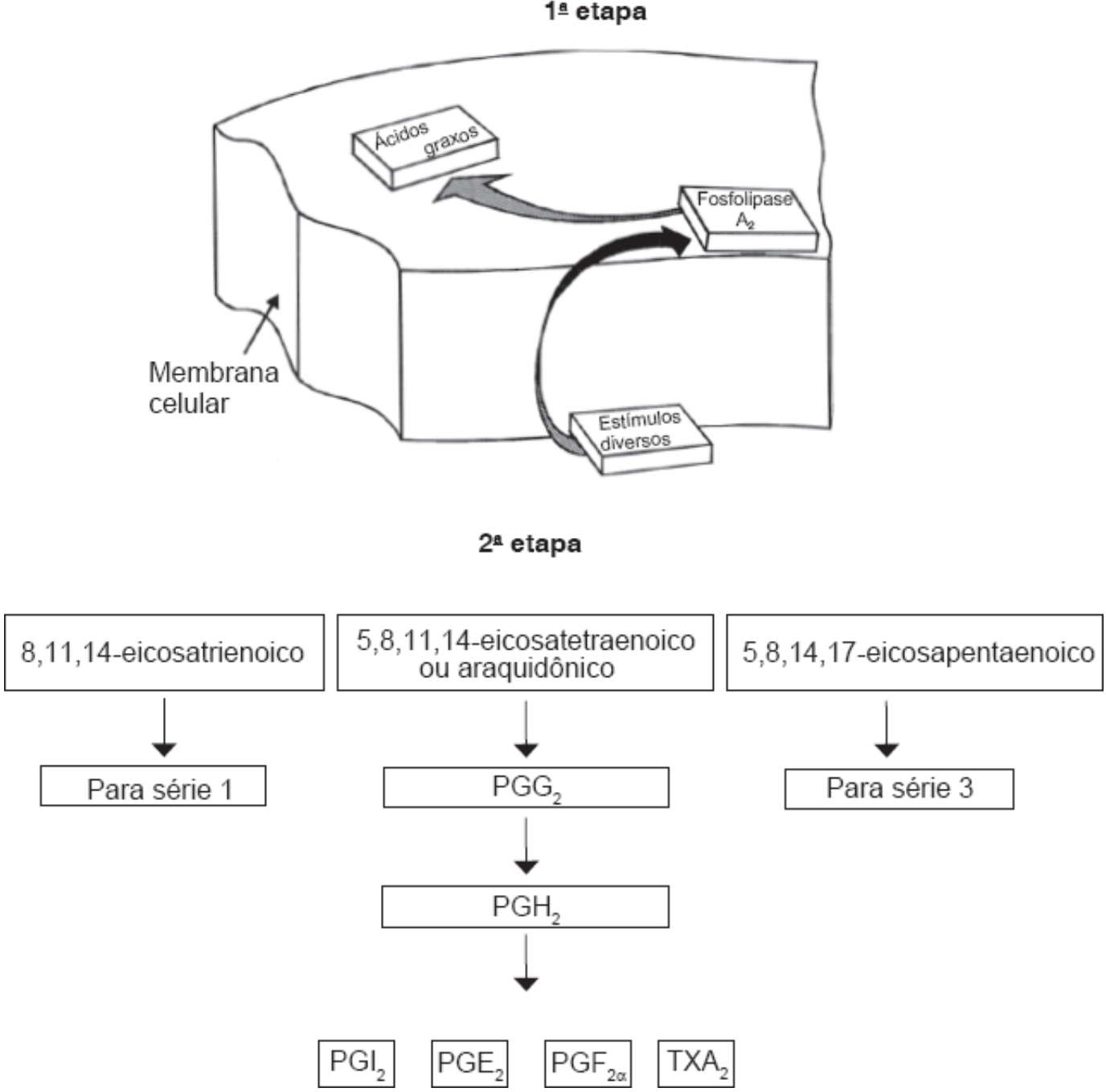
Ao contrário de muitos autacoides, as prostaglandinas não estão armazenadas em vesículas ou outros compartimentos orgânicos; sua presença no organismo depende, assim, exclusivamente de sua síntese a partir de ácidos graxos disponíveis que, como complexos fosfolipídicos, fazem parte de membranas celulares. A biossíntese de prostaglandinas compreende 2 etapas (Figura 19.4):



■ **Figura 19.2** Anéis das seis prostaglandinas primárias (PGA-PGF_α), dos endoperóxidos cíclicos (PGG-PGH), das prostaciclinas (PGI) e do tromboxano A (TXA). As linhas cheias triangulares e as linhas pontilhadas indicam que os radicais nelas ligados posicionam-se, respectivamente, à frente ou atrás do plano da estrutura anular.



■ **Figura 19.3** Estrutura das PGE_1, $PGF_{2\alpha}$ e PGE_3. Observe as insaturações (duplas ligações) das cadeias laterais. Note que o número ao lado da palavra PG indica o número dessas insaturações e as linhas cheias triangulares e as linhas pontilhadas indicam que os radicais nelas ligados posicionam-se, respectivamente, à frente ou atrás do plano da estrutura anular.



■ **Figura 19.4** As duas etapas da síntese das prostaglandinas.

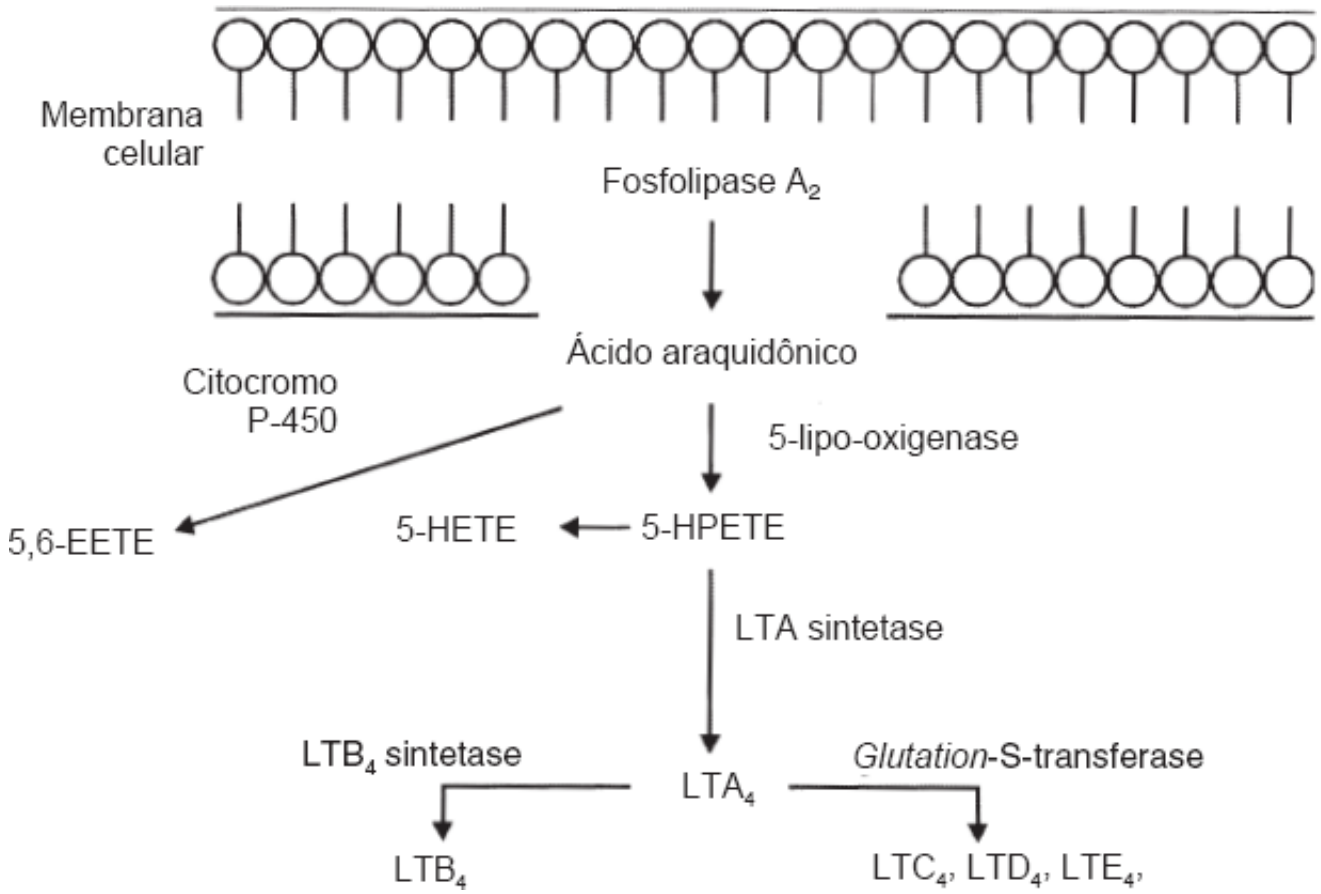
- **1ª etapa – liberação dos precursores**: por ação da enzima fosfolipase-A_2, liberam-se os ácidos graxos precursores, em especial o araquidônico. Esta enzima é ativada por uma grande variedade de estímulos fisiológicos, patológicos e farmacológicos
- **2ª etapa – síntese de prostaglandinas**: realiza-se a partir dos precursores liberados e por intervenção primeira da enzima ciclo-oxigenase. Forma-se, assim, um endoperóxido cíclico instável a PGG_2. Este produto intermediário transforma-se em PGH_2 e, a partir daí, por ação de enzimas coletivamente chamadas de prostaglandina-sintetases, origina as diferentes prostaglandinas e dois outros compostos de grande relevância biológica: o tromboxano (TXA_2), responsável por vasoconstrição e agregação plaquetária, e as prostaciclinas (PGI_2), potentes vasodilatadores e antiagregantes de plaquetas.

Embora a ciclo-oxigenase esteja amplamente distribuída pelo organismo, é importante ressaltar que lipo-oxigenases presentes no pulmão, em plaquetas e em leucócitos circulantes também atuam sobre os ácidos graxos liberados de membranas (em especial o ácido araquidônico), originando hidroperóxidos instáveis e de grande importância fisiopatológica. De fato, podem transformar-se nos leucotrienos, ácido 12-hidroperoxitetraenoico (HPETE) ou ácido 12-hidroxitetraenoico (HETE), que são agentes quimiotáticos para

leucócitos, participando, assim, dos processos inflamatórios e da anafilaxia. O nome leucotrieno (LT) origina-se de uma combinação das palavras leucócitos e trienos (relacionado a 3 duplas ligações na sua estrutura química); existem vários leucotrienos que, a exemplo das prostaglandinas, foram chamados de LTA_4, LTB_4, LTC_4, LTD_4 e LTE_4 (Figura 19.5). Finalmente, as mono-oxigenases do sistema citocromo P-450 também podem atuar no ácido araquidônico, convertendo-o em epóxidos como o ácido epoxieicosatetraenoico (EETE) que têm ação semelhante à dos leucotrienos (Figura 19.5).

Os produtos formados por ação da ciclo-oxigenase ou da lipo-oxigenase têm grande potência; porém, têm vida média curta, variando de alguns minutos para o TXA_2 e leucotrienos e de 5 a 8 min, para prostaglandinas e PGI_2. A degradação de todos eles ocorre nos mesmos tecidos em que se formaram, por ações enzimáticas e não enzimáticas; a reação inicial deste processo envolve a oxigenação do grupo 15-OH catalisada por uma prostaglandina 15-O-desidrogenase, enzima largamente distribuída pelo organismo.

Em algumas condições especiais, as prostaglandinas PGE_2 e $PGF_{2\alpha}$ podem adentrar a corrente sanguínea; no entanto, apresentam concentrações muito pequenas no sangue arterial pois são rapidamente removidas da circulação, sendo degradadas no pulmão. De fato, em condições basais, as concentrações sanguíneas de prostaglandinas não ultrapassam 5 pg/mℓ, quantidade muito abaixo daquela conhecida como limiar para indução de efeitos vasculares e miotróficos (10^{-9} M).



■ **Figura 19.5** Síntese dos leucotrienos (LT). 5-HPETE: ácido hidroperoxitetraenoico; 5-HETE: ácido hidroxitetraenoico; 5-EETE: ácido epoxieicosatetraenoico.

Experimentos com prostaglandinas marcadas mostraram que o pulmão é capaz de remover 90% das mesmas em apenas uma passagem. Este fato marcante é consequência da existência de um sistema de transporte ativo para as prostaglandinas no epitélio pulmonar, além de outros, como dos túbulos contornados proximais dos rins, do plexo tireoidiano e dos corpos ciliares no olho. Neste sentido, as PGE_2 e $PGF_{2\alpha}$ são aquelas que, por apresentarem maior afinidade para este sistema, são as mais efetivamente captadas. Alguns diuréticos, em especial a furosemida, têm a capacidade de inibir esta captação de prostaglandinas, levando a um aumento de seus níveis plasmáticos.

Embora teoricamente todos os compostos eicosanoides possam originar-se em todos os tecidos do

organismo, observações experimentais têm permitido constatar que algumas células, como, por exemplo, aquelas presentes em alguns segmentos do néfron, não os produzem. Por outro lado, alguns destes eicosanoides são predominantes e desempenham papel mais relevante que outros em alguns tecidos. Assim, a PGI_2 é a principal prostaglandina formada nos vasos endoteliais, o TXA_2 encontra-se em maior abundância nas plaquetas e os tecidos de órgãos reprodutores sintetizam PGE_2 e $PGF_{2\alpha}$ em grande quantidade. Neste contexto, é apropriado ressaltar que a atribuição de uma ou outra função biológica a uma prostaglandina varia entre as diferentes espécies animais estudadas e, dentro destas, com a suscetibilidade de seus membros.

As enzimas envolvidas com a biossíntese de prostaglandinas têm distribuição ubiquitária, isto é, estão presentes em todo os tecidos, fazendo com que sua possível inibição por manipulações farmacológicas represente, nos dias de hoje, um grande desafio. Neste contexto, destacam-se os anti-inflamatórios não esteroides e esteroides; os primeiros por inibirem diretamente a atividade da ciclo-oxigenase e os segundos por induzirem à formação de uma proteína que inibe as ações da fosfolipase, que por sua vez impedem ou retardam a liberação do ácido araquidônico dos fosfolipídios das membranas celulares (para detalhes, ver *Capítulos 20* e *21*). Outras substâncias, como por exemplo, o imidazol, inibem preferencialmente a síntese do TXA_2; peróxidos lipídicos, por sua vez, têm ações preferenciais em relação à inibição da síntese de PGI_2.

MECANISMO DE AÇÃO

As prostaglandinas exercem seus efeitos por ligarem-se a receptores específicos localizados nas membranas e que eliciam suas respostas por ativarem proteínas regulatórias acopladas a nucleotídios da guanina. Estes receptores foram classificados farmacologicamente em subtipos – DP, EP_1, EP_2, EP_3, FP, IP e TP –, levando-se para isso em consideração as diferenças de potência que apresentam para as diferentes prostaglandinas e o tipo de transdução decorrente de sua ativação. O Quadro 19.1 mostra os subtipos de receptores já clonados para os prostanoides.

Mais recentemente, diversas isoformas têm sido clonadas para o receptor EP_3 (acoplado à inibição da adenilciclase). Assim, já foram clonadas as isoformas EP_{3a}, EP_{3b}, EP_{3d}, EP_{3e} e EP_{3f}. A Figura 19.6 mostra um modelo esquemático proposto para este receptor EP_3, e para algumas de suas isoformas. Como se depreende da observação, ele apresenta 7 domínios de transmembrana, o que é típico de receptores para nucleotídios de guanidina acoplados a uma proteína G regulatória; nele, é a porção carboxiterminal que permite a especificidade de acoplamento à proteína G.

QUADRO 19.1 Principais subtipos de receptores clonados para prostanoides e mecanismos transdutores das respostas que eliciam.

Tipo de receptor	Agonista endógeno	Potência relativa do prostanoide	Transdução da resposta
TP	TXA_2	$TXA_2 > D_2 > F_{2a} = I_2 > E_2$	Fosfolipase C
EP_1	PGE_2	$E2 > I_2 = F_{2a} > D_2$	Fosfolipase C
EP_2	PGE_2	$E_2 > I_2 = F_{2a} > D_2$	↑ cAMP
EP_{3a}	PGE_2	$E_2 > I_2 = F_{2a} > D_2$	↓ cAMP
EP_{3b}	PGE_2	$E_2 > I_2 = F_{2a} > D_2$	↓ cAMP
EP_4	PGE_2	$E_2 > I_2 = F_{2a} > D_2$	↑ cAMP
FP	PGF_{2a}	$F_{2a} > D_2 > E_2 > I_2$	Fosfolipase C
IP	PGI_2	$I_2 > D_2 > E_2 > F_{2a} > TXA_2$	↑ cAMP
DP	PGD_2	$D_2 > E_2 = F_{2a} = I_2 > TXA_2$	↑ cAMP

cAMP: monofosfato de adenosina cíclico.

Como outros mediadores químicos que exercem suas ações através da ativação da proteína G, as prostaglandinas podem estimular ou inibir a adenilciclase ou estimular a fosfolipase C, levando à formação de diacilglicerol e inositol trifosfato (que por sua vez, estimula a mobilização de íons Ca^{++} do retículo sarcoplasmático – Figura 19.10). Sabe-se que a proteína G, quando acoplada a receptores, medeia sinais de transmembrana que são específicos para cada tipo de transdução, isto é, quando do tipo G_s (*stimulatory*) estimula a adenilciclase e quando do tipo G_i (*inhibitory*) inibe esta mesma enzima. O receptor para TXA_2 de plaquetas, por outro lado, está acoplado a um outro tipo de proteína G, chamada G_q, que regula a atividade de uma fosfolipase do tipo C. O esquema apresentado na Figura 19.7 ilustra um tipo de receptor para eicosanoides, acoplado à proteína G.

Os receptores para prostaglandinas têm ampla distribuição. Assim, por exemplo, os receptores para TXA_2 são abundantes em plaquetas, veias, brônquios e células mesenquimais dos glomérulos; já os receptores para PGI_2 (acoplados a uma proteína G_s, levando à estimulação da adenilciclase, à vasodilatação e à inibição da agregação plaquetária) são encontrados em todo o leito vascular. Evidências têm mostrado que estes receptores não são específicos de uma célula ou tecido. De fato, muitas células possuem mais de um subtipo de receptores para eicosanoides, respondendo de diversas maneiras às prostaglandinas. Assim, por exemplo, os túbulos renais possuem células que apresentam receptores para prostaglandinas acoplados à estimulação e à inibição da adenilciclase; é por isso que baixas concentrações de PGE_1 (obtidas pela estimulação de receptores G_i) inibem a reabsorção de água, enquanto altos níveis da mesma PGE_1 (atuando, agora em G_s) produzem a reabsorção de água.

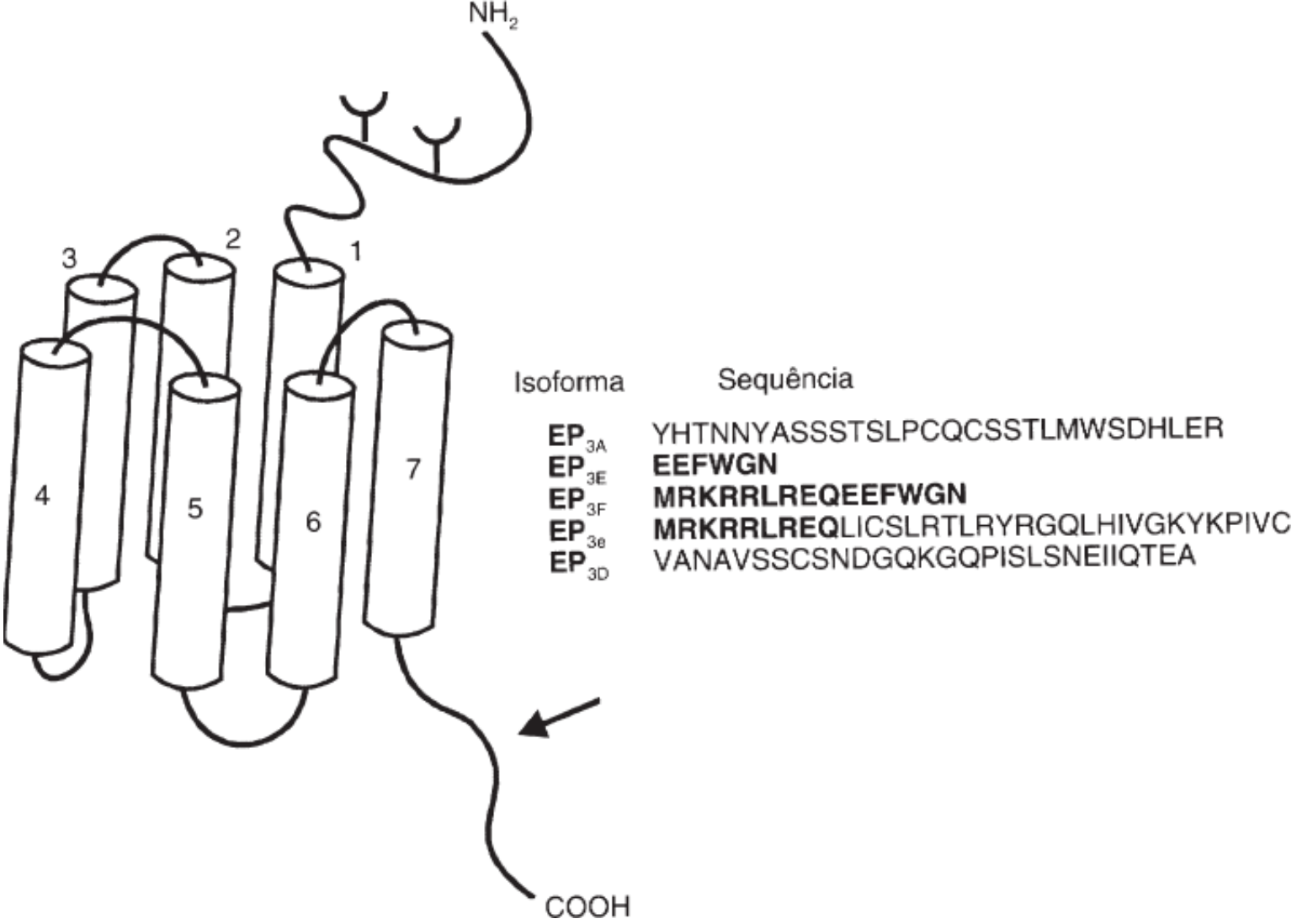
Por fim, é relevante ressaltar que as prostaglandinas, assim como outros eicosanoides, atuam também coordenando redes de respostas biológicas moduladas por hormônios ou por neurotransmissores. Desta forma, um peptídio que, entre outras ações, aumente o metabolismo do ácido araquidônico em células de um segmento do néfron ou da musculatura lisa estará, concomitantemente, aumentando os níveis e os efeitos gerais das prostaglandinas.

EFEITOS FISIOLÓGICOS E FARMACOLÓGICOS

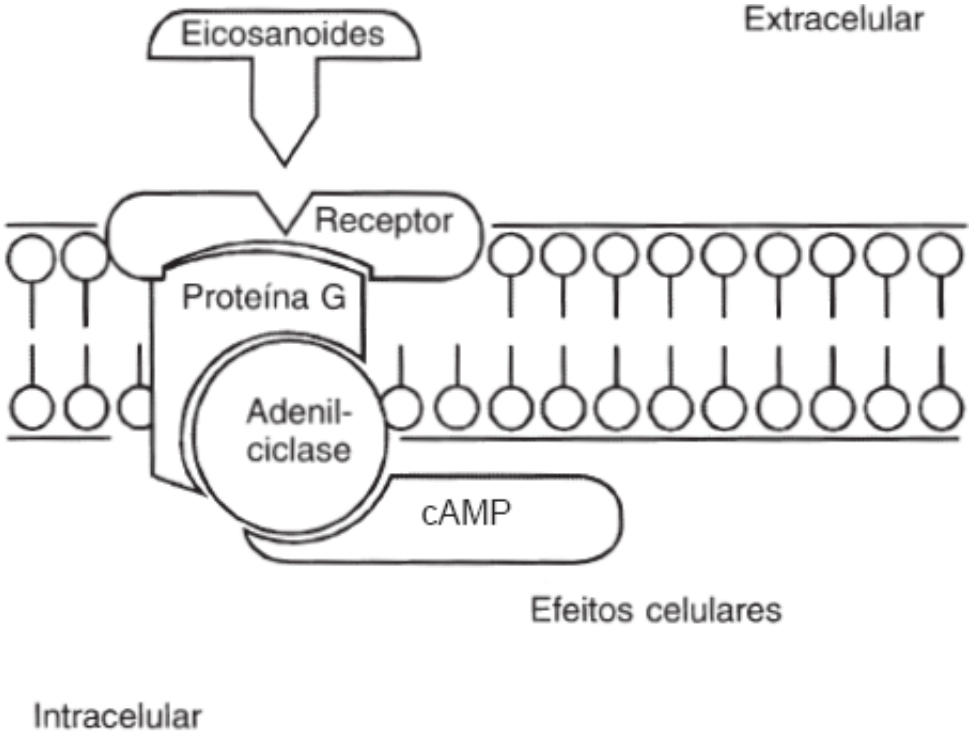
Todos os eicosanoides têm grande relevância fisiológica, fato amplamente abordado na literatura científica da atualidade. A seguir, serão apresentadas as atividades biológicas das prostaglandinas no sistema reprodutor e sua importância, como ferramenta terapêutica indispensável, nos modernos programas de manejo reprodutivo dos animais domésticos, em especial dos bovinos.

Prostaglandinas e reprodução

Ao contrário do que acontece em Medicina Humana, as ações das prostaglandinas no sistema reprodutor dos animais, em especial o feminino, têm significativa importância terapêutica em Medicina Veterinária. De fato, os compostos de prostaglandina foram associados à luteólise, à contração do miométrio, ao abortamento, ao parto e à fecundidade.



■ **Figura 19.6** Modelo geral de um receptor acoplado à proteína G com algumas de suas isoformas já clonadas. A sequência dos aminoácidos da região divergente de cada isoforma está indicada pelo sistema de códigos de uma única letra. Observe que existem sequências comuns de éxons que estão presentes em mais de uma isoforma. A *seta* indica o local onde começam as divergências.



■ **Figura 19.7** Estrutura de um receptor de membrana para eicosanoides acoplado à proteína G. Note que a adenilciclase pode ser estimulada ou inibida – aumentando ou diminuindo – respectivamente, os níveis de cAMP, conforme seja a proteína G do tipo G_s (*stimulatory*) ou G_i (*inhibitory*).

Luteólise

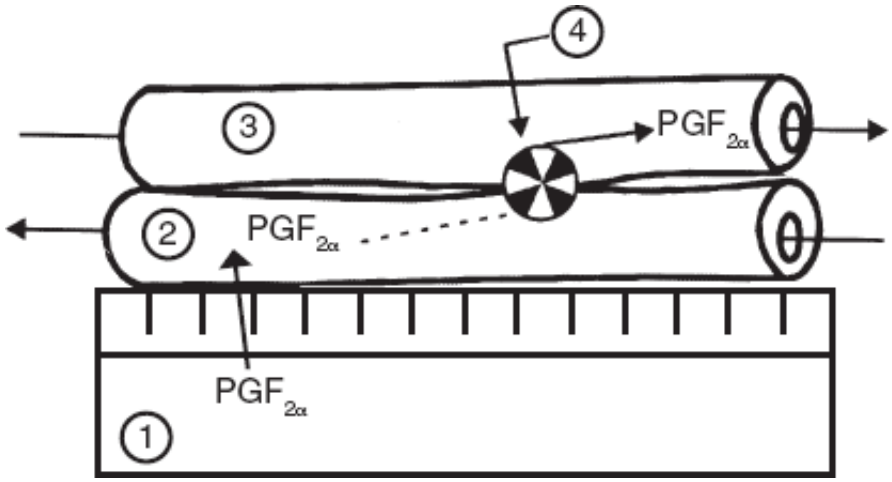
A $PGF_{2\alpha}$, em especial, tem despertado grande interesse por parte dos farmacólogos por ser o principal fator responsável pela regressão funcional e estrutural do corpo lúteo. Este agente luteolítico é produzido pelo útero de algumas espécies de não primatas como vacas, éguas, ovelhas, porcas e cobaias. De fato, em vacas não prenhas, os teores de $PGF_{2\alpha}$ aumentam no útero e na circulação útero-ovariana por volta do 15º ao 19º dia do ciclo estral, correlacionando-se este fato com a degeneração do corpo lúteo e com o retorno dos animais ao estro. Neste período, a luteólise é desencadeada pela ocorrência de 5 a 8 pulsos de $PGF_{2\alpha}$, e esta natureza pulsátil de liberação deste hormônio é imprescindível para a ocorrência da luteólise. Por outro lado, durante a prenhez, observa-se a diminuição da liberação de $PGF_{2\alpha}$, fato que se acompanha por permanência do corpo lúteo. Neste, sentido, os trabalhos de pesquisa que conduziram a estas conclusões foram muito interessantes e merecem destaque.

Três pesquisadores sobressaíram-se, na década de 1970, pelas relevantes contribuições nesta área de pesquisa: o sueco Behrman e os americanos Chaselow e Phariis. Trabalhando de forma independente, estes pesquisadores publicaram vários artigos – muitas vezes contraditórios – mas que, em seu conjunto, permitiram o avanço da ciência e a elucidação dos fatos. Assim, estes autores pensaram, de início, que a $PGF_{2\alpha}$ interferisse na produção de hormônio luteinizante (LH) pela hipófise ou inativasse o LH circulante; outras hipóteses aventadas incluíam a possibilidade de modificação pela $PGF_{2\alpha}$ dos receptores ovarianos para o LH ou, até mesmo, uma ação no útero estimulando-o a liberar um produto luteolítico. Estas hipóteses foram sendo, sequencialmente, derrubadas pelas observações de que a $PGF_{2\alpha}$ induzia luteólise mesmo em animais hipofisectomizados ou histerectomizados e pela não constatação de reação *in vitro* entre $PGF_{2\alpha}$ e LH. Foi então que chamou a atenção destes pesquisadores a existência de trabalhos anteriores de literatura que relatavam a ocorrência de efeitos vasoconstritores para a $PGF_{2\alpha.}$

Behrman sugeriu, de pronto, que a prostaglandina formada no útero cairia na circulação venosa, promovendo seus efeitos vasoconstritores e levando, assim, à luteólise; porém, como na vaca e na ovelha a circulação se faz do ovário para o útero, sugeriu que a luteólise fosse consequência de uma estase sanguínea no nível do ovário, produzida pela vasoconstrição induzida pela $PGF_{2\alpha.}$ Chaselow e Phariis, em experimento simples, descartaram tal premissa. Após cirurgia experimental, esses autores amarram a veia útero-ovariana, de modo a reduzir o fluxo sanguíneo; produziram, assim, estase sanguínea venosa no ovário e não observaram luteólise. Behrman, então sugeriu nova hipótese que se mostrou verdadeira. Segundo o autor, a $PGF_{2\alpha}$ produzida no útero atingiria o ovário por um sistema do tipo contracorrente, isto é, cairia na circulação venosa e desta (por meio de um sistema de transporte ativo) passaria ao sistema arterial atingindo o ovário, onde produziria vasoconstrição e, consequentemente, luteólise. Nessa ocasião, Chaselow e Phariis retomaram o assunto, repetindo seu experimento anterior, desta feita amarrando a artéria ovárica; por terem observado luteólise, confirmaram a hipótese de Behrman. A Figura 19.8 ilustra o mecanismo de transporte contracorrente proposto para a $PGF_{2\alpha.}$

De fato, a artéria ovárica na ovelha e na vaca surge profundamente na cavidade abdominal, adere intimamente à superfície da veia útero-ovariana e se dirige ao ovário. Divide-se posteriormente em dois ramos: o tubárico e o uterino. O ramo tubárico (artéria ovariana propriamente dita) supre o ovário e o ramo uterino dirige-se ao útero, no qual se anastomosa com colaterais da artéria uterina. Esta disposição anatômica é que permite a passagem por contracorrente das prostaglandinas. Assim, por exemplo, em ovelhas, a separação cirúrgica da artéria ovárica da veia útero-ovariana leva à persitência do corpo lúteo. Diversos trabalhos posteriores, de outros autores, valendo-se de diferentes técnicas experimentais, inclusive daquelas que usam substâncias marcadas radioativamente, confirmaram este mecanismo indutor de luteólise. Em fêmeas bovinas, foi relatada a existência de uma proteína transportadora de $PGF_{2\alpha}$, que atua no transporte da $PGF_{2\alpha}$ pelas vias vasculares do endométrio para o ovário. Observou-se que o mRNA para esta proteína transportadora se expressa no endométrio, no miométrio e no plexo útero-ovárico durante o ciclo estral (Banu *et al*., 2003). A Figura 19.9

esquematiza a circulação do trato genital feminino da ovelha.

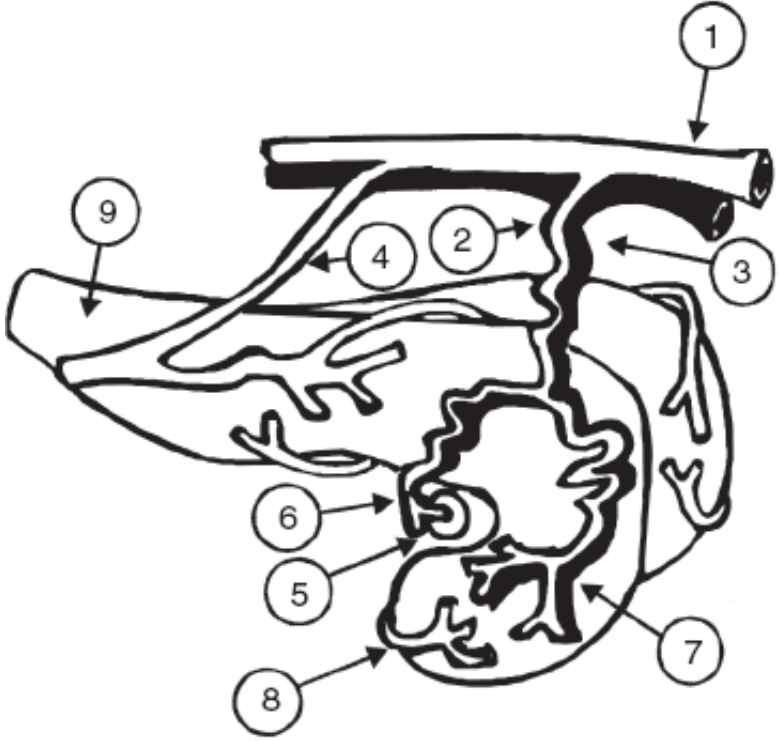


■ **Figura 19.8** Representação do mecanismo de transporte por contracorrente da $PGF_{2\alpha}$. **1.** Útero; **2.** Artéria ovárica; **3.** Veia útero-ovariana; **4.** Sistema de transporte ativo.

Mais recentemente, mostrou-se que a $PGF_{2\alpha}$ liga-se a receptores específicos na membrana das células luteínicas, estimulando a atividade da proteinoquinase C (PKC), que atua de diversas maneiras: diminuindo a captação e o transporte de colesterol para a mitocôndria; mediando a ação antiesteroidogênica das $PGF_{2\alpha}$ nas células luteínicas grandes; determinando a falência da produção de progesterona pelo corpo lúteo, acompanhada de *down regulation* dos receptores de LH; e, provavelmente, aumentando a expressão e ativação das proteínas envolvidas no processo de morte celular. Mostrou-se, também, que nas células endoteliais que constituem o sistema vascular do corpo lúteo, a $PGF_{2\alpha}$ estimula a síntese de mRNA e a secreção de endotelina 1 (ET-1), uma das mais potentes substâncias vasoconstritoras. A $PGF_{2\alpha}$ se liga a receptores presentes nas células endoteliais e estimula a síntese de ET-1, que induz vasoconstrição no corpo lúteo e subsequente hipoxia, condição que amplifica a síntese de ET-1. Este processo é acompanhado de um influxo de monócitos, macrófagos e pela secreção local de citocinas inflamatórias, dentre as quais o fator de necrose tumoral α (TNFα). O TNFα liga-se ao seu receptor específico presente na grande maioria das células que constituem o corpo lúteo e desencadeia a apoptose celular. A apoptose caracteriza-se, inicialmente, por fragmentação nuclear, degeneração da cromatina, diminuição do tamanho da célula com subsequente fragmentação de membranas, que são posteriormente fagocitadas pelos macrófagos.

Contração do miométrio, parto e abortamento

No útero as concentrações sanguíneas de $PGF_{2\alpha}$ aumentam imediatamente antes e durante o trabalho de parto, representando um fator de relevância para a lise do corpo lúteo pré-parto nas espécies animais em que o mesmo é funcionante durante toda a gestação. Esta lise permite a remoção do bloqueio progestacional da contração uterina, isto é, possibilita que o Ca^{++} atue induzindo a contração.



■ **Figura 19.9** Esquema da circulação do trato genital feminino da ovelha. **1.** Aorta abdominal; **2.** Artéria ovárica; **3.** Veia útero-ovariana; **4.** Artéria uterina; **5.** Ovário; **6.** Ramo tubárico da artéria ovárica (artéria ovariana propriamente dita); **7.** Ramo uterino da artéria ovárica; **8.** Colaterais da artéria uterina que se anastomosam com os ramos da artéria ovariana; **9.**Útero.

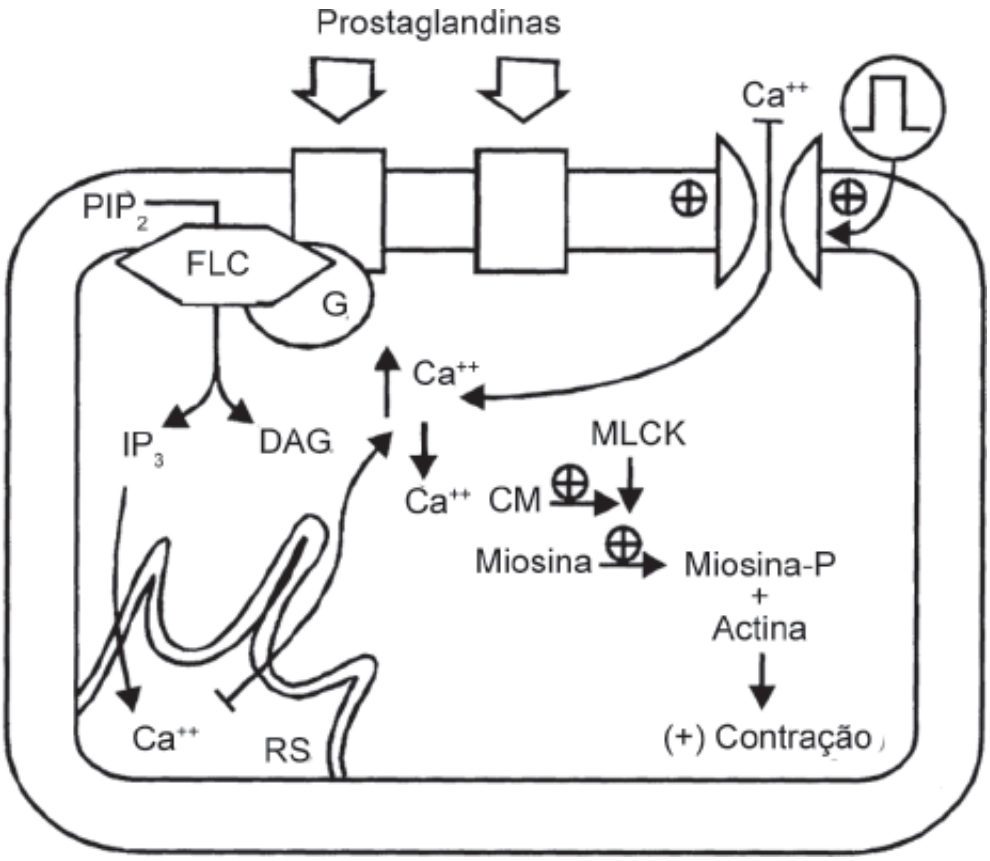
De fato, as prostaglandinas causam contração da musculatura lisa do útero, podendo participar dos fenômenos subjacentes ao parto; tanto a PGE_2 como a $PGF_{2\alpha}$ causam esta contração. A relevância da participação das prostaglandinas neste processo, no entanto, ainda não está totalmente elucidada. Neste sentido, sabe-se que uma infusão, intravenosa de PGE_2 (0,5 mg/h) pode iniciar o parto em diferentes espécies animais, inclusive na mulher. Este efeito é acompanhado por hipertonia uterina e bradicardia fetal, não sendo, assim, recomendado como prática normal em rotina obstétrica. De fato, pode ser substituído, com eficiência maior e menor possibilidade de ocorrência de efeitos adversos, pela ocitocina ou por outros ocitócicos (ver *Capítulo 31*). No entanto, ao contrário da ocitocina, as prostaglandinas induzem contração uterina em todos os estágios da prenhez; desta forma, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ e seus derivados sintéticos podem atuar como agentes ocitócicos nos casos de piometra com corpo lúteo presente ou, ainda, como abortivos de uso terapêutico.

O mecanismo pelo qual as prostaglandinas produzem contração do miométrio não está de todo esclarecido. Em 1979, Samuelsson, em trabalho experimental conduzido *in vitro* com retículo sarcoplasmático obtido de homogenatos de tecidos uterinos bovinos e humanos, mostrou que tanto a PGE_2 como a $PGF_{2\alpha}$ têm a capacidade de diminuir as ligações do Ca^{++} dependentes de ATP, aumentando, desta forma, sua liberação. Neste sentido, é importante ressaltar que: os receptores para prostaglandinas dos subtipos $F_{2\alpha}$ e E_2 estão acoplados à fosfolipase C; que a fosfolipase C produz mobilização de íons Ca^{++}, por liberar inositol trifosfato; e que a mobilização de Ca^{++} é fundamental para a ocorrência de contração.

De fato, a contração da musculatura lisa segue sempre a elevação dos níveis intracelulares de íons Ca^{++}, fato que pode ocorrer após despolarização da membrana do músculo com consequente abertura dos canais de Ca^{++}, ou após ativação de receptores específicos existentes na membrana que, por sua vez, ativam a fosfolipase C, permitindo a hidrólise do fosfatidilinositol a diacilglicerol e inositol trifosfato (IP_3); são estas duas substâncias que participarão dos eventos que levam à contração muscular. A Figura 19.10 ilustra estes mecanismos e o provável envolvimento das prostaglandinas neles.

É importante ressaltar que os receptores uterinos da vaca são diferentes, em qualidade e quantidade, daqueles presentes no útero da cadela. Desta forma, a contração da musculatura lisa uterina da vaca após o uso de prostaglandinas não tem, nessa espécie, magnitude e intensidade suficientes para emprestar significado terapêutico para este tipo de uso. Nesse sentido, além dos receptores FP (ligados à ativação da fosfolipase C),

já foram clonados em células uterinas de vacas receptores EP_2 e EP_3 (ligados, respectivamente, a ativação e inativação do cAMP). Torna-se assim possível inferir que estes receptores também estejam envolvidos com os eventos ligados à contração uterina. De fato, sabe-se que as concentrações de cAMP regulam a atividade de proteinoquinases ligadas à miosina e, desta forma, à contração da fibra muscular lisa uterina (ver *Capítulo 31*).



■ **Figura 19.10** Receptores para prostaglandinas acoplados à proteína G (G) e à fosfolipase C (FLC). Note o mecanismo proposto para explicar a contração do músculo liso. O aumento dos níveis intracelulares de Ca^{++} – necessários à contração muscular – pode ocorrer tanto pela entrada de Ca^{++} extracelular através da abertura dos canais de Ca^{++}, mediada pelo potencial de ação, pela ativação do receptor com consequente ativação da FLC ou, ainda, pela liberação a partir do retículo sarcoplasmático (RS). O inositol trifosfato (IP_3) formado a partir da hidrólise do fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP_2) por ação da fosfolipase C (FLC) medeia a liberação do Ca^{++} do RS.O Ca^{++} liberado interage com a calmodulina (CM), que ativa a enzima miosina quinase de cadeia curta (MLCK); uma vez ativada, a MLCK fosforila a miosina que, interagindo com a actina, produz a contração muscular.

Fecundidade

As vesículas seminais, e não a próstata são as maiores fontes das prostaglandinas presentes no líquido seminal. Sabe-se que os níveis de prostaglandinas neste líquido estão ligados às concentrações plasmáticas de testosterona e que estes níveis não se modificam após vasectomia. Stunde, em 1968, foi dos primeiros autores a relacionar os níveis de prostaglandinas no sêmen com a fecundidade de machos; esse pesquisador, trabalhando com diversas espécies animais e até mesmo com o homem, observou que deficiência de prostaglandinas no sêmen está relacionada com diminuição de fertilidade.

Experimentos posteriores confirmaram esta observação e atribuíram-na a melhor contração da musculatura lisa envolvida e necessária à ejaculação e/ou melhor contração do miométrio e do oviduto após a cópula, o que facilitaria a ascensão dos espermatozoides pelo trato genital feminino. Mais recentemente, no entanto, trabalhos realizados com uso de anti-inflamatórios potentes, como o naproxeno, têm permitido outra abordagem. Estes trabalhos têm relatado diminuição do conteúdo de prostaglandinas no líquido seminal após o uso do naproxeno, sem interferência do mesmo com as características físicas dos espermatozoides. No entanto, nesta condição experimental tem-se observado tanto modificação da densidade do sêmen como diminuição da motilidade

espermática; estes fatos levaram os autores a sugerir menor capacidade que teriam estes espermatozoides para atravessar o muco cervical, após a cópula. Outros trabalhos da mesma linha têm permitido sugerir que a função das prostaglandinas no líquido seminal é, de fato, estimular a motilidade dos espermatozoides no momento da ejaculação; neste sentido, as prostaglandinas atuariam modificando o fluxo de Ca^{++} e, assim, os níveis intracelulares de cAMP e o metabolismo espermático. Embora outras observações que venham a surgir, possam explicar melhor a correlação entre fertilidade e prostaglandinas, é bom lembrar que são muito pouco frequentes, na clínica, os casos de infertilidade de machos ligados apenas a deficiências de prostaglandinas.

Outros efeitos no sistema reprodutor

As prostaglandinas já foram envolvidas com a ovulação e com efeitos luteotróficos. Embora de menor importância para a terapêutica, é relevante comentá-los, pois, em casos de uso de doses elevadas de anti-inflamatórios potentes, podem manifestar-se como sintomas indesejáveis.

A ovulação é o fenômeno por meio do qual, por ação do LH, o oócito é expelido do folículo de Graaf tornado maduro pelo hormônio foliculoestimulante (FSH); em decorrência, há formação subsequente do corpo lúteo. Já se observou que os níveis de prostaglandinas aumentam de maneira significativa no fluido folicular momentos antes da ovulação, sugerindo este fato participação efetiva das mesmas neste processo. Trabalhos recentes realizados *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado que o LH induz aumento nos níveis foliculares de ciclo-oxigenase momentos antes da ovulação, permitindo, assim, maior formação de prostaglandinas que induzirão a ruptura folicular. De fato, inibidores da ciclo-oxigenase, como a indometacina e o ácido mefenâmico, bloquearam a ovulação induzida experimentalmente em diversos animais, sem modificar os níveis circulantes de LH; ressalte-se que a administração de $PGF_{2\alpha}$ foi capaz de restaurar a ovulação bloqueada. Finalmente, mostrou-se que a ação das prostaglandinas depende da ativação de receptores do tipo E_2 presentes nas células do folículo ovariano; esta ligação permite a ativação de enzimas proteolíticas como a plasmina e, assim, rompe-se o folículo ovariano, liberando-se o oócito. Ressalte-se, no entanto, que até o momento, não se relataram efeitos das prostaglandinas na maturação do óvulo e do folículo. Tanto as prostaglandinas como o LH são capazes de estimular receptores que modulam a atividade da adenilciclase em homogenatos ovarianos, levando ao aumento dos níveis de cAMP. Este fato, confirmado em culturas de células ovarianas e até mesmo em ovários isolados, foi relacionado à produção de progesterona. De fato, a teofilina, que aumenta os níveis de cAMP – por inibir a fosfodiesterase, enzima de degradação do cAMP –, potencializa os efeitos tanto do LH como das prostaglandinas na síntese de progesterona *in vitro*. Em 1972, Chaselow e Phariis mostraram que os níveis de $PGF_{2\alpha}$ e de PGE_2 aumentavam no ovário de macacas após estimulação por LH, sugerindo que este hormônio estimulava o sistema da prostaglandina sintetase e, desta forma, a síntese de prostaglandinas e a produção de progesterona. No entanto, trabalhos posteriores, realizados *in vivo*, pelos mesmos autores, falharam em mostrar qualquer efeito luteotrófico para as prostaglandinas. De fato, como salientado antes, o que se observou nesta situação foi exatamente o oposto: luteólise. Este achado, porém, não exclui a ocorrência de um efeito luteotrófico *in vivo* para as prostaglandinas, fato que, durante tratamentos prolongados com inibidores de sua síntese, pode ter significado fisiopatológico.

Regulação do fluxo sanguíneo

As prostaglandinas são potentes agentes vasodilatadores; de fato, as PGE_2, PGE_1 e PGI_2 endógenas desempenham relevante papel na regulação endógena da circulação vascular. No entanto, as tentativas de uso terapêutico, em casos de infarto do miocárdio ou de outras patologias circulatórias periféricas, falharam em decorrência dos graves efeitos colaterais desencadeados pelas prostaglandinas quando usadas intravenosamente. Apesar disto, infusões arteriais de PGI_2 restritas a regiões específicas do organismo, como, por exemplo, em porções específicas do leito da veia femoral, podem ser feitas quando os animais são mantidos sob constante observação do médico-veterinário. Recorde-se aqui que o TXA_2 e a $PGF_{2\alpha}$ são potentes vasoconstritores das veias superficiais e coronárias.

Sistema gastrintestinal

A secreção gástrica basal ou estimulada de ácido clorídrico e de pepsina é inibida pelas PGE_1 e PGE_2; de fato,

estas prostaglandinas inibiram, experimentalmente, o aumento destes parâmetros após administrações tanto de histamina como de pentagastrina e, até mesmo após estimulação vagal. Este efeito antiúlcera, consequente à ligação das prostaglandinas a receptores específicos localizados na membrana das células gástricas parietais, tem sido explorado terapeuticamente com a introdução de análogos sintéticos que mantêm atividade farmacológica após administração por via oral. O misoprostol, ou 15-dióxi-16-hidróxi-16-metil-PGE_1, em especial (por resistir por tempo maior à degradação enzimática realizada pelo sistema da prostaglandina desidrogenase), tem se mostrado de utilidade no tratamento desta patologia (ver *Capítulo 32*). No entanto, pode contrair a musculatura lisa do trato gastrintestinal, produzindo diarreia.

Esta ação protetora das prostaglandinas permite entender, também, os efeitos gástricos e indesejáveis induzidos por muitos anti-inflamatórios não esteroides; de fato, é de conhecimento geral que estas substâncias aumentam a incidência de gastrites e úlceras pépticas em alguns pacientes que as ingerem. Neste sentido é importante relatar que trabalhos recentes têm mostrado para as prostaglandinas um efeito antiúlcera mais potente do que aquele que se poderia esperar pela simples inibição da secreção de ácido clorídrico e de pepsina. Estes trabalhos têm postulado, para as prostaglandinas, um efeito "citoprotetor" – ainda não totalmente esclarecido – que se faria por meio da manutenção da integridade da mucosa gástrica.

Agregação plaquetária

Trombose, isquemia e insuficiência arterial são algumas das consequências de alterações no endotélio dos vasos e/ou no balanço entre os fatores pró-agregatórios/vasoconstritores e antiagregatórios/vasodilatadores das prostaglandinas. Elementos-chave neste processo são a PGI_2 e o TXA_2. O ácido acetilsalicílico inibe a ciclo-oxigenase por acetilar a posição 530 de um resíduo de serina de sua molécula; tem sido, pois, indicado no tratamento preventivo do infarto do miocárdio no homem. De fato, contrariamente às células endoteliais, as plaquetas não têm núcleo e, assim, ficam impossibilitadas de sintetizar nova ciclo-oxigenase após seu bloqueio pelo ácido acetilsalicílico; estes efeitos permanecem, assim, durante toda a vida da plaqueta, isto é, por cerca de 10 dias no homem. Se por um lado este fato é desejável, pois impede as consequências adversas de uma agregação plaquetária, por outro é indesejável, visto que também inibe a produção de TXA_2, aumentando os perigos decorrentes de pequenos sangramentos ou até mesmo de hemorragias mais intensas.

Outros efeitos

Alguns efeitos e envolvimentos das prostaglandinas devem ser lembrados, por serem de relevância não apenas para a compreensão da fisiopatologia de alguns processos, mas, também, por terem significado na implementação de uma terapêutica correta.

Os pulmões produzem vários eicosanoides como PGE_2, PGI_2, PGD_2, $PGF_{2\alpha}$, TXA_2 e leucotrienos; os mastócitos que adentram ao tecido pulmonar, por outro lado, são fontes adicionais de leucotrienos e PGD_2. Sabe-se que a produção excessiva dessas substâncias está relacionada à broncoconstrição e, por isso, às crises asmáticas no homem. Adicionalmente, deve-se lembrar que PGE_1, PGE_2 e PGI_2 são potentes vasodilatadores, fato que pode aumentar o edema da mucosa do sistema respiratório, dificultando ainda mais a respiração.

Ressalte-se, ainda, que alguns inibidores da PGE podem suprimir as respostas imunológicas. De fato, a PGE_2 e seus análogos, por ativarem a adenilciclase, podem modificar as respostas imunológicas e inflamatórias por ativarem a mobilização e a secreção de neutrófilos, basófilos, mastócitos e linfócitos.

Por fim, os eicosanoides podem interferir na transmissão nervosa autonômica e central, por ações tanto nas fibras nervosas pré-sinápticas, interferindo com a liberação de neurotransmissores, como pós-sinápticas, modulando os eventos intracelulares desencadeados pela ação dos neurotransmissores em seus receptores, como por exemplo, os níveis de cAMP. Nesse sentido, alguns trabalhos têm apontado participações tanto das PGE_2 e $PGF_{2\alpha}$ como dos leucotrienos na atividade nervosa; a febre e outros sinais comumente observados na vigência de patologias sistêmicas, infecciosas ou não, encontrariam nestas ações suas bases racionais de entendimento.

INDICAÇÕES CLÍNICAS DAS PROSTAGLANDINAS

Os análogos sintéticos da $PGF_{2\alpha}$ são indicados no tratamento de infecções do trato genital feminino, sincronização do cio e indução de abortamento em fêmeas das espécies bovina, caprina, ovina e equina. Em fêmeas suínas são indicados exclusivamente para a indução do parto. O Quadro 19.2 mostra os principais análogos sintéticos de $PGF_{2\alpha}$ usados em Medicina Veterinária e apresenta as especialidades farmacêuticas, as doses e as indicações dos mesmos.

QUADRO 19.2 Alguns medicamentos à base de análogos de prostaglandinas, suas doses e indicações clínicas.

Princípio ativo	Especialidades farmacêuticas	Espécie animal	Posologia	Indicações
Cloprostenol	Ciosin®	Bovinos	530 µg, IM	PR + IT
	Cioprostinn®	Ovinos e caprinos	50 a 75 µg, IM	PR
	Sincrocio®	Suínos	175 a 250 µg, IM	IP
	Sincrosin®	Equinos	250 µg, IM	PR
D-cloprostenol	Croniben®	Bovinos	150 µg, IM	PR + IT
	Preloban®	Ovinos e caprinos	15 a 22,5 µg, IM	PR
	Prolise®	Suínos	50 a 75 µg, IM	IP
	Prostaglandina Tortuga®	Equinos	75 mg, IM	PR
	Veteglan®	Bovinos	150 µg, IM	PR + IT
Dinoprosta	Lutelyse®	Bovinos	25 mg, IM	PR + IT
		Suínos	10 µg, IM	IP
		Equinos	5 µg, IM	PR

IM: via intramuscular; IP: Indução do parto; IT: indicações terapêuticas (ver texto); PR: programação reprodutiva.

Indicações para bovinos

Os análogos das prostaglandinas são muito usados no planejamento reprodutivo e, também, para o tratamento de algumas enfermidades. No que diz respeito ao planejamento reprodutivo, os análogos sintéticos das prostaglandinas são usados sozinhos ou em associação em programas destinados à sincronização dos cios ou dos estros. Do ponto de vista terapêutico, são usados: na indução do parto; em casos de subestros (cios silenciosos); para interrupção de gestações normais, porém indesejáveis; para interrupção de prenhez anormal (feto mumificado); na endometrite crônica; e nos cistos ovarianos.

Sincronização de cios

Sabe-se que a administração de análogos da $PGF_{2\alpha}$, em qualquer momento, entre os dias 5 e 15 do ciclo estral (D = estro) inicia uma rápida luteólise; de fato, a maioria dos animais tratados retorna ao estro dentro de 2 a 6 dias, sem alteração de fertilidade. Neste sentido, a proporção de animais que exibe estro e o intervalo entre os estros após a aplicação da $PGF_{2\alpha}$ são afetados, principalmente, pelo estágio de desenvolvimento folicular no momento da administração. De fato, mostrou-se que vacas de corte tratadas com estes medicamentos no final da fase luteínica (dias 10 a 15) apresentaram maior porcentagem de estro e intervalos mais longos entre eles

que vacas tratadas no início da fase luteínica (dias 5 a 9).

O corpo lúteo durante a fase de metaestro não é responsivo a uma única dose de $PGF_{2\alpha}$ ou de seus análogos sintéticos. Entretanto, vale registrar que receptores de alta afinidade para estas substâncias estão presentes no corpo lúteo durante o metaestro. Assim, a baixa responsividade às $PGF_{2\alpha}$ durante o metaestro parece ser consequência de uma ausência de expressão de outros mediadores do processo.

Existem diversos programas de sincronização de cios. Assim, uma das maneiras mais práticas de usar os análogos sintéticos da $PGF_{2\alpha}$ é aplicá-los apenas nas fêmeas bovinas que apresentem corpo lúteo, que pode ser detectado por palpação retal ou ultrassonografia. Após a ocorrência da luteólise seguem-se o estro e a ovulação. O sucesso desse programa, no entanto, depende da correta detecção do corpo lúteo e da eficiência de detecção dos estros. De fato, falhas de detecção do estro têm sido apontadas como o principal fator responsável pelo insucesso dos protocolos que empregam estes medicamentos.

Outro programa muito difundido consiste em aplicar duas doses de análogos sintéticos de $PGF_{2\alpha}$, intervaladas de 10 a 12 dias. O sucesso deste protocolo depende, também, da eficiência com que se detectam os estros e da porcentagem de fêmeas que estão ciclando. Neste sentido, a aplicação das duas doses de prostaglandinas seguida pela inseminação artificial em tempo fixo, realizada 80 h após a segunda injeção, elimina a necessidade de detecção dos estros e pode resultar em taxas de concepção aceitáveis.

Visto que os análogos sintéticos da $PGF_{2\alpha}$ não promovem a luteólise no metaestro, um programa que tem se mostrado bastante útil consiste na detecção dos estros por 5 dias, com aplicação de um destes análogos no 6º dia, em todas as fêmeas que não manifestarem o estro neste período de 5 dias. Embora o sucesso deste programa também dependa da eficiência de detecção dos estros, a observação prévia dos mesmos por 5 dias fornece boa indicação do grau de ciclicidade dos animais. Assim, caso a maioria dos animais esteja ciclando, é de se esperar que aproximadamente 15% dos mesmos (a serem tratados com um análogo de $PGF_{2\alpha}$ no 6º dia) devam ter manifestado o estro neste período de 5 dias de observação. Nesse caso, a detecção de uma porcentagem de estros menor que 10% nas fêmeas pode indicar presença de anestro ou, alternativamente, a ocorrência de falhas de detecção. Em ambos os casos, o programa de inseminação deverá ser interrompido, solicitando-se assistência veterinária.

Os análogos sintéticos da $PGF_{2\alpha}$ têm se mostrado essenciais em programas de sincronização de cios em que se associam outros hormônios como, por exemplo, o GnRH, a progesterona e, entre outros, os progestógenos.

Neste sentido, a sincronização da ovulação é de particular importância para vacas leiteiras. Um programa destinado a este propósito vale-se do uso de duas doses de GnRH, ou de agonistas de seus receptores, com um intervalo de 9 dias entre elas (D0 e D9), juntamente com uma dose de um análogo de $PGF_{2\alpha}$ aplicada no dia D7. A injeção de GnRH ou de agonistas de seus receptores causa ovulação ou, em alguns casos, luteinização de folículos dominantes presentes nos ovários de vacas no momento da aplicação (D0). Isto resulta na emergência sincronizada de uma nova onda folicular cerca de 1,3 dia após, de sorte que o *status* folicular estará bastante homogêneo no momento da aplicação de um dos análogos da $PGF_{2\alpha}$ (D7), evitando-se variações no tempo necessário para o aparecimento do estro. Neste caso, a segunda aplicação (D9) de GnRH 48 h após o uso de um dos análogos de $PGF_{2\alpha}$ proporciona ovulações sincronizadas cerca de 30 h após a injeção. É importante ressaltar, neste sentido, que as ovulações deverão ocorrer com uma variação de apenas 8 h. Este procedimento possibilita a inseminação artificial em tempo fixo cerca de 16 h após a 2ª injeção do GnRH ou dos agonistas de seus receptores.

Conforme salientado, as prostaglandinas são empregadas em associação com progesterona ou progestógenos em protocolos que permitem a sincronização do estro e, até mesmo, da ovulação. Em particular, a progesterona é administrada através de dispositivos vaginais de liberação lenta ou sustentada. Entre os progestógenos, os mais empregados na espécie bovina são o acetato de melengestrol, ativo por via oral e, o norgestomet, na forma de implantes auriculares. De modo geral, os progestógenos e a progesterona são empregados por períodos de 5 a 10 dias. Neste caso, como a fase luteínica dura aproximadamente 14 dias, faz-se necessário promover a luteólise para que as fêmeas manifestem estro ao final da administração destes medicamentos. Os análogos sintéticos da $PGF_{2\alpha}$ são amplamente utilizados para esta finalidade.

Indução do parto

Em fêmeas bovinas a indução do parto pode ser obtida pela associação de $PGF_{2\alpha}$, ou de um análogo da mesma, com 25 mg de dexametasona. Entretanto, não deve ser praticada antes de 270 dias de gestação, caso contrário poderá ocorrer diminuição da viabilidade fetal. No entanto, e assim como acontece outros métodos que encurtam o período de gestação, deve-se esperar um aumento da incidência de retenção de membranas fetais. De acordo com alguns autores, o pré-tratamento com acetonido de triancinolona (1 mg/60 kg de peso vivo) 7 dias antes da aplicação de uma das prostaglandinas e de dexametasona reduz o risco de retenção de membranas fetais sem interferir com a viabilidade fetal.

Subestro (cio não visível ou cio silencioso)

Os animais em subestro devem ser tratados com um análogo de $PGF_{2\alpha}$ após o diagnóstico de presença de um corpo lúteo; em seguida, eles deverão ser observados cuidadosamente para a verificação de cio e subsequente inseminação. No entanto, caso não haja resposta ao tratamento, os animais deverão receber uma segunda dose do análogo da $PGF_{2\alpha}$ 11 dias após a primeira, sendo inseminados 72 a 96 h após esta segunda injeção. Neste contexto, vale lembrar não apenas que o "cio silencioso" é tipicamente um problema de falha na detecção do estro, mas também que os análogos de $PGF_{2\alpha}$ não induzem ciclicidade em animais que não estejam ciclando e nem exacerbam os sinais e sintomas do estro, tornando-o mais visível. Neste caso, o sucesso do tratamento deve-se ao fato de serem os análogos de $PGF_{2\alpha}$ capazes de produzir a sincronização dos estros, levando a maior atividade sexual do grupo, o que facilita a detecção dos mesmos. Uma alternativa para os casos de falhas de detecção de estros é a implementação de programas de sincronização da ovulação seguidos da inseminação artificial em tempo fixo (ver item Sincronização de cios).

Interrupção de prenhez normal, porém indesejável

A prenhez pode ser eliminada rápida e eficientemente por indução da regressão luteínica até cerca de 150 dias do início da gestação. Não se deve provocar abortamento em animais com mais de 200 dias de gestação.

Interrupção de prenhez anormal | Remoção de feto mumificado

A indução de luteólise resultará na expulsão do feto mumificado do útero. Há que se ter em mente que, ao se utilizar um análogo de $PGF_{2\alpha}$ para este propósito, torna-se necessário, muitas vezes, retirar o feto manualmente do interior da vagina, uma vez que a ausência de fluidos dificulta a passagem e a expulsão do mesmo para o exterior.

Tratamento da endometrite crônica

Por contraírem o endométrio e o miométrio e, também, por produzirem efeito luteolítico, os análogos da $PGF_{2\alpha}$ são recomendados para tratamento de infecções uterinas, como, por exemplo, de piometra e de endometrite. A eficácia dos análogos de $PGF_{2\alpha}$, nesses casos, tem sido relatada como sendo comparável à dos antimicrobianos, apresentando, ainda, a vantagem de não levar ao descarte do leite, pela presença de resíduos. O uso rotineiro de análogos sintéticos de $PGF_{2\alpha}$ no período pós-parto, por exemplo, a cada 14 dias, tem impacto positivo no desempenho reprodutivo de vacas leiteiras, uma vez que produz: diminuição do número de dias para a ocorrência do primeiro estro, diminuição do período para nova concepção, redução do número de doses de sêmen por prenhez, redução da incidência de infecções uterinas e do emprego de antimicrobianos.

Remoção de cistos ovarianos

Os análogos da $PGF_{2\alpha}$ podem também ser utilizados no tratamento da degeneração cística dos ovários. Nos casos de cistos foliculares indica-se a aplicação de GnRH 7 dias antes do uso de análogos da $PGF_{2\alpha}$. Neste caso, o GnRH pode promover a luteinização do cisto e/ou a ovulação de outro folículo dominante. Com a aplicação do análogo 7 dias após, ocorre a lise do corpo lúteo neoformado ou do cisto, agora luteinizado, dando lugar à manifestação de um novo estro. Alguns autores chegam a recomendar o protocolo completo de sincronização da ovulação para tratar cistos foliculares. Os cistos luteinizados podem ser diretamente tratados por análogos da $PGF_{2\alpha}$.

Indicações para suínos

Os análogos da $PGF_{2\alpha}$ induzem parto em porcas e marrãs, proporcionando um manejo mais eficiente e conveniente sob vários aspectos. Segundo diversos autores, a intervenção humana a um parto laborioso, seja por manobras obstétricas ou para estimular leitões aparentemente natimortos, pode levar a um incremento de até 1 leitão por leitegada. Além disto, com a sincronização dos partos, sincronizam-se também as desmamas e, consequentemente, a concepção subsequente. Alguns trabalhos têm mostrado, nestas condições, maior e melhor uniformização da idade e do peso dos leitões, muito provavelmente em decorrência de melhor equalização do número de leitões por matriz (*cross-fostering*). Porcas e marrãs tratadas com $PGF_{2\alpha}$ ou com seus análogos sintéticos 2 dias antes da data prevista para o parto costumam iniciar o trabalho de parto 24 a 28 h após o tratamento.

No entanto, é relevante ressaltar que a indução e a sincronização de partos por meio do uso de prostaglandinas só devem ser empregadas em propriedades que possuam registros de controle detalhados sobre os animais a serem tratados; de fato, apenas estes registros tornarão possível o cálculo da duração média das gestações naquela propriedade. Este dado é essencial para que se conheça com precisão a duração da gestação de forma tal a permitir que a indução do parto seja feita antes do dia gestacional D110. Se a indução for precoce, isto é, se ocorrer antes desta data, pode ocorrer um aumento na porcentagem de leitões natimortos.

Indicações para caprinos e ovinos

Nas espécies caprina e ovina, os análogos da $PGF_{2\alpha}$ também produzem efeito luteolítico semelhante àquele descrito para os bovinos. Entretanto, por serem espécies poliéstricas sazonais de dias curtos, algumas particularidades devem ser consideradas. Em geral, os pequenos ruminantes, em especial aqueles de raças leiteiras, ciclam em função do fotoperíodo o que ocorre do final do verão ao início do inverno no cone sul da América Latina.

Na estação reprodutiva favorável, o emprego de análogos da $PGF_{2\alpha}$ é bastante útil para sincronizar os estros, tanto em ovinos quanto em caprinos. Segundo alguns autores, as prostaglandinas são eficazes em promover a luteólise entre os dias 4 e 16 do ciclo estral de ovelhas. Neste sentido, o intervalo entre a administração do análogo e o estro é variável (de 36 a 55 h) e tem relação com o dia do ciclo estral no qual o animal é tratado. Quanto mais desenvolvido estiver o corpo lúteo, mais demorará a ocorrência da luteólise e, portanto, o aparecimento do estro. Entretanto, nem a duração do estro, nem a taxa de ovulação são alteradas pelo dia de administração da prostaglandina.

Para incrementar a sincronização dos estros, podem-se utilizar duas doses de análogos da $PGF_{2\alpha}$ com intervalos de 11 dias. Dois a 3 dias após a administração da primeira dose de um destes medicamentos aos animais, aqueles que possuem corpos lúteos sensíveis responderão com uma ovulação e formação de um novo corpo lúteo. Quando a segunda dose é aplicada 11 dias depois, tanto os animais que responderam à primeira aplicação, quanto os que não responderam possuirão um corpo lúteo sensível. Neste caso, quase todos os animais entrarão em estro dentro de 2 a 4 dias. Este esquema de tratamento pode ser utilizado com sucesso em fêmeas caprinas.

A combinação de GnRH com análogos de $PGF_{2\alpha}$ também tem se mostrado de alguma utilidade para sincronizar o estro em fêmeas ovinas. Um trabalho de literatura mostra que após o uso de uma combinação de 4 mg de acetato de busserrelina e 100 mg de cloprostenol, 90% das ovelhas entraram em estro e foram inseminadas, havendo 80,8% de parição com 1,69 cordeiro nascido por animal.

Durante o anestro sazonal praticamente não há necessidade de se administrar análogos de $PGF_{2\alpha}$ à espécie ovina. Geralmente, indicam-se associações de progesterona ou progestógenos na forma de implantes auriculares ou dispositivos vaginais por 12 a 14 dias com gonadotrofina coriônica equina (eCG) em doses que variam de 100 a 600 UI. Têm sido estudados tratamentos por períodos menores que 12 dias. Assim, em fêmeas caprinas o tratamento por implantes ou dispositivos intrauterinos pode ter duração de 10 a 11 dias, sendo recomendável a aplicação de um análogo da $PGF_{2\alpha}$ juntamente com eCG (200 a 300 UI) 2 dias antes de se retirar o implante/dispositivo. Neste contexto, há que se ressaltar que a necessidade do emprego de análogos de $PGF_{2\alpha}$ no momento da retirada destes implantes ou dispositivos tem sido muito questionada.

Análogos da $PGF_{2\alpha}$ podem ser usados para provocar abortamento em fêmeas caprinas e ovinas quando a prenhez for indesejada ou houver indicação clínica para tal. Na espécie caprina somente o corpo lúteo produz progesterona durante toda a gestação; portanto, a aplicação de uma prostaglandina poderá provocar abortamento em qualquer fase da gestação. Já na espécie ovina, além do corpo lúteo, a placenta também produz progesterona; deste modo a aplicação de um análogo da $PGF_{2\alpha}$, mesmo provocando luteólise, poderá não induzir abortamento no terço final da gestação, pois neste momento a progesterona secretada pela placenta é suficiente para mantê-la.

Indicações para equinos

Em equinos, os análogos de $PGF_{2\alpha}$ são usados em manejos reprodutivos, como, por exemplo, na sincronização do ciclo estral e no controle da ovulação, no tratamento de infecções uterinas, na eliminação de fetos indesejáveis e na indução do parto.

Sincronização do ciclo estral e controle da ovulação

O ciclo estral nos equinos pode ser dividido em uma fase folicular ou estrogênica e uma fase luteínica ou progesterônica, sendo mais longo em pôneis (24 ± 3 dias) que em éguas (22 ± 3 dias). Dentro deste ciclo, a fase folicular ou de estro pode durar de 2 a 11 dias.

A luteólise em éguas vazias é induzida fisiologicamente pela ligação da $PGF_{2\alpha}$ uterina com receptores presentes no corpo lúteo durante o diestro. Em contraste com os ruminantes, nos quais altas concentrações de prostaglandinas adentram a corrente sanguínea por um mecanismo de contracorrente, a $PGF_{2\alpha}$ liberada no útero de equinos caminha por todo o sistema circulatório para atingir o corpo lúteo. Neste sentido, o corpo lúteo de éguas tem alta afinidade pela $PGF_{2\alpha}$, sendo esta 10 vezes maior que aquela observada em bovinos e, aproximadamente, 18 vezes maior que a medida em ovelhas.

A $PGF_{2\alpha}$ foi a primeira a ser usada para modificar o ciclo estral de éguas; observou-se que uma injeção desta prostaglandina em éguas durante o diestro causava rápida luteólise, com retorno ao estro dentro de um período de 3 a 4 dias após o tratamento. No entanto, em função dos efeitos colaterais indesejáveis desencadeados nos animais por esta prostaglandina natural, buscaram-se análogos sintéticos que induzissem idênticos efeitos sobre a função do corpo lúteo, porém que fossem menos tóxicos. O fluprostenol foi o primeiro análogo a ser descoberto e usado; subsequentemente, outros surgiram, sendo que deles merece destaque o cloprostenol, que, em sua forma sódica, tem sido amplamente utilizado nos dias atuais para controlar o ciclo de éguas.

Demonstrou-se que a aplicação de $PGF_{2\alpha}$ após o quarto dia do diestro reduz os níveis plasmáticos de progesterona a concentrações inferiores a 1,0 ng/mℓ, permanecendo estes níveis relativamente estáveis neste patamar até a ovulação. Nesse sentido, verificou-se que éguas que recebem $PGF_{2\alpha}$ exógena até 5 dias do diestro não apresentam redução nas concentrações de progesterona, comprovando-se, também nesta espécie, a existência de uma refratariedade dos corpos lúteos recém-formados aos efeitos luteolíticos da $PGF_{2\alpha}$. Vale lembrar que a progesterona tem efeitos supressores sobre o aparecimento dos sinais de estro também nesta espécie animal. De fato, demonstrou-se, neste sentido, que os sinais indicativos de estro só apareciam após níveis de progesterona inferiores a 1,0 ng/mℓ, momento este coincidente com completa luteólise.

Tratamentos de éguas com corpo lúteo maduro (acima de 5 dias de formado) levam ao aparecimento de estro em média 2 a 4 dias após a medicação; a ovulação ocorre, geralmente, 7 a 12 dias após este tratamento. Éguas em diestro com presença de grandes folículos (≥ 35 mm de diâmetro) retornam ao estro e ovulam mais rapidamente que éguas que apresentam folículos menores. O protocolo comumente utilizado para a sincronização de estro em éguas com uso apenas de análogos da $PGF_{2\alpha}$ consiste na administração de duas injeções intramusculares de um destes medicamentos, com intervalo de 14 dias entre elas.

A utilização de análogos da $PGF_{2\alpha}$ para sincronização do ciclo estral de equinos não causa alterações no estro subsequente e tampouco interfere nas taxas de fertilidade. Mostrou-se, neste sentido, que a redução do intervalo interovulatório está mais relacionada com a duração do diestro do que com as alterações induzidas pelos análogos da $PGF_{2\alpha}$ no estro.

Para o controle da ovulação, análogos da $PGF_{2\alpha}$ podem ser usados como uma alternativa à gonadotrofina

coriônica humana (hCG); a primeira injeção provoca o término da fase luteínica e a segunda auxilia no controle da ovulação. No entanto, cabe destacar que o tratamento com a associação hCG + GnRH é mais eficiente para o controle da ovulação.

Tratamento de infecções uterinas

Há estudos que indicam que éguas em fase estrogênica eliminam infecções uterinas mais prontamente que éguas em fase progestacional. A melhora na eliminação do agente microbiano em éguas durante o estro tem sido atribuída tanto à melhora na capacidade migratória e fagocítica de neutrófilos, como ao aumento dos mecanismos de contração uterina, que produzem maior "limpeza" do útero. Assim, consideradas as vantagens do estado de estro sobre aquele de diestro na eliminação de infecções uterinas, um aumento da duração do estro na égua tem sido considerado como sendo um importante auxílio para este tratamento. Uma maneira possível de alcançar este objetivo consiste na administração de análogos da $PGF_{2\alpha}$ 5 a 6 dias após a ovulação para reduzir o período de diestro e, consequentemente, os níveis de progesterona, proporcionando um aumento paralelo daqueles de LH e de estradiol. Este tratamento, por outro lado, aumenta a amplitude das contrações uterinas, favorecendo a "limpeza" do útero.

A piometra é uma das importantes enfermidades uterinas de éguas; trata-se de uma forma particular de endometrite, na qual o útero encontra-se distendido por uma considerável quantidade de pus. Frequentemente o endométrio está severamente comprometido na piometra e, desta forma, ele não consegue mais induzir a regressão lútea, mantendo as concentrações sanguíneas de progesterona elevadas. Como resultado, a cérvice uterina fica túrgida e fechada, o que prejudica a drenagem natural ou até mesmo manual do útero. Dessa forma, a administração de análogos da $PGF_{2\alpha}$ tem se mostrado útil no tratamento desta enfermidade, visto que provocam a lise do corpo lúteo, revertendo o quadro.

Interrupção de prenhez indesejada

Em algumas circunstâncias, pode haver necessidade de induzir o abortamento em éguas. Assim, por exemplo, este procedimento tem sido recomendado em casos de ocorrência de uma cobertura não desejada ou de uma gestação gemelar em que não se consegue eliminar apenas um dos conceptos. Os efeitos da $PGF_{2\alpha}$ ou de seus análogos para induzir o aborto nas éguas, no entanto, variam com o estágio da gestação. De fato, não existem métodos disponíveis para a interrupção de uma prenhez em sua fase inicial, isto é, antes do 5º dia pós-ovulação. Como amplamente discutido neste capítulo, o corpo lúteo é refratário à lise pelas prostaglandinas nos cinco primeiros dias pós-ovulação. Entretanto, do 5º dia da gestação até o 38º ao 40º dia desta – quando se formam os cálices endometriais com posterior secreção da gonadotrofina coriônica equina (eCG) –, uma única dose de $PGF_{2\alpha}$ ou de seus análogos é suficiente para lisar o corpo lúteo, levando ao abortamento e à perda do concepto. Ressalte-se que a fertilidade do estro, após o abortamento de conceptos com 5 a 35 dias de idade induzido por prostaglandinas, é similar àquela de animais não tratados, ou seja, é semelhante à de éguas que estão ciclando normalmente.

No caso de gestações mais adiantadas (após os 40 dias de gestação) podem ser usadas múltiplas injeções de $PGF_{2\alpha}$ ou de seus análogos para induzir o abortamento. No entanto, nestas éguas, os cálices endometriais já estão formados, existindo secreção de eCG que continua aproximadamente até o 120º dia de gestação. Desta forma, como o uso de prostaglandinas não elimina os cálices endometriais (já que estes continuam secretando eCG após o tratamento) a terapia com análogos da $PGF_{2\alpha}$ permanece indicada apenas para gestações iniciais.

Indução do parto

A indução do parto é indicada quando da presença de gestações de alto risco, para realização de trabalhos de pesquisa e de ensino e, até mesmo, por motivos de conveniência. De fato, como a maioria dos partos em éguas ocorre à noite ou logo ao amanhecer, muitos esforços têm sido dirigidos para a obtenção de técnicas de manejo que permitam não apenas aumento da segurança nos nascimentos de potros, como também redução do trabalho e dos custos envolvidos com o parto. Ressalte-se, neste momento, que a indução do parto permite que os profissionais deem maior assistência à égua e ao potro. No entanto, para que esta indução seja feita com análogos da $PGF_{2\alpha}$, é necessário que a gestação tenha, no mínimo, 335 dias de duração e que exista relaxamento aparente dos ligamentos pélvicos e cervicais; é necessário, também, que o feto esteja em posição e

que o úbere esteja bem desenvolvido, contendo colostro de boa qualidade (para detalhes, ver também *Capítulo 31*).

As prostaglandinas naturais ou sintéticas têm sido usadas com sucesso para a indução de parto em éguas; porém, os análogos das prostaglandinas produzem seus efeitos geralmente com menor risco para o potro. O fluprostenol (250 µg intramuscular) é citado na literatura como indutor de parto em éguas, nas quais os fetos estejam maduros o suficiente para suportar uma vida extrauterina. Infelizmente, esta diretiva nem sempre tem sido considerada, já que a literatura está repleta de relatos de nascimento de potros prematuros após a administração deste medicamento. Tem sido relatado, também, que o intervalo entre a aplicação do fluprostenol e o parto é mais variável (1 a 6 h), do que aquele observado após aplicação de ocitocina. As éguas podem ter seus partos induzidos também pela aplicação de prostalene (4 mg por via subcutânea) ou de femprostalene (duas doses de 0,5 mg com intervalo de duas horas, ambas por via subcutânea).

TOXICIDADE

As intoxicações de animais domésticos por prostaglandinas são muito pouco frequentes. De fato, há que serem administradas doses muito elevadas destas substâncias, dezenas de vezes maiores que aquelas necessárias para a luteólise. No entanto, doses maiores usadas com finalidade ocitócica ou abortiva podem provocar sinais de intoxicação, principalmente em pequenos animais, como cães e gatos, nos quais os índices terapêuticos das prostaglandinas são menores.

Os sinais mais comuns e indicativos de intoxicação são: diarreia, cólicas abdominais, sialorreia, vômitos, maior sensibilidade abdominal, pirexia, tremores e fasciculações musculares, micção frequente e dificultosa, broncospasmo com franca dispneia, tosse, alterações de pressão arterial e taquicardia e inquietação; em alguns casos mais graves podem observar-se convulsões tônico-clônicas. Dados de literatura mostram que cavalos tratados experimentalmente com doses elevadas de $PGF_{2\alpha}$ (superiores a 100 mg) apresentam cólicas, hipertermia e sudorese intensa. Outros estudos têm relatado presença de incoordenação motora, hipertonia, dispneia e hipermotilidade gástrica. Estes sintomas, no entanto, foram todos reversíveis.

O tratamento racional implica a interrupção imediata do esquema de administração prolongada da prostaglandina em questão – esquema este muitas vezes necessário para a contração e esvaziamento do útero – e o atendimento sintomático. Devem-se tratar a agitação e as convulsões com benzodiazepínicos, em especial com o diazepam. Atropina e outros anticolinérgicos assim como a papaverina, podem ser úteis na diminuição dos espasmos e de cólicas abdominais. Se necessário empregar broncodilatadores, a escolha deverá recair sobre os agonistas de receptores beta-adrenérgicos como o salbutamol ou clembuterol. Nestas condições, o uso de anti-inflamatórios esteroides ou não esteroides não tem validade, pois não se trata de inibir a síntese de prostaglandinas, mas sim de antagonizar, fisiologicamente, as manifestações de doses excessivas de agonistas de seus receptores. Neste contexto, o ácido 17-oxa-13-prostanoico tem sido reputado como de utilidade por ser um antagonista competitivo de receptores E_2 e $F_{2\alpha}$ de prostaglandinas; seu uso, no entanto, até o presente momento é apenas experimental.

Por fim, é oportuno lembrar que problema sério vem acontecendo em nosso país, pelo uso ilícito de prostaglandinas, isto é, para fins diferentes dos especificados anteriormente e relativos ao emprego em Medicina Veterinária. Este “abuso” está relacionado ao emprego destes agentes e de alguns de seus análogos sintéticos para indução de abortamentos não terapêuticos e para aumentar o tempo de ereção. Ambas situações são muito perigosas.

PERSPECTIVAS FUTURAS

As técnicas de biologia molecular deverão trazer – como já têm feito, e o farão ainda mais para toda a farmacologia – importantes achados que permitirão o avanço dos conhecimentos no relativo à síntese e à função das prostaglandinas no organismo humano e dos animais domésticos. O conhecimento detalhado dos genes ligados, por exemplo, à expressão da ciclo-oxigenase e sua possível manipulação por meio de técnicas laboratoriais continuará permitindo a busca mais racional de agentes anti-inflamatórios, que, por sua vez,

tenderão a ser cada vez mais específicos. No momento, as tecnologias existentes já permitem acessar a síntese celular de fosfolipase A2; a regulação desta enzima está, assim, acessível aos avanços tecnológicos. Por outro lado, subtipos de receptores para prostaglandinas continuam a ser clonados. O reconhecimento da estrutura dos mesmos poderá permitir a síntese de moléculas cada vez mais específicas para ativá-los, como agonistas, ou para bloqueá-los, como antagonistas. Neste contexto, o uso de agonistas específicos está permitindo, neste momento, elucidar o fato de que as células endoteliais e as plaquetas possuem subtipos diferentes de receptores acoplados à estimulação da adenilciclase. De igual forma, estudos mais detalhados têm permitido mais completo conhecimento da síntese dos leucotrienos. Sem dúvida, este caminho de investigação permitirá a descoberta de agentes cada vez mais específicos em inibi-los.

Os leucotrienos, em especial os cisteinil-leucotrienos produzidos por uma variedade de células inflamatórias como basófilos, mastócitos, eosinófilos e macrófagos, têm sido, também, muito pesquisados por estarem intimamente relacionados com patogenias ligadas à broncoconstrição e à asma. Desta forma, tanto a possibilidade de controlar a síntese dos mesmos (inibindo a fosfolipase ou a 5-lipo-oxigenase), como a de bloquear os receptores em que atuam têm merecido interessantes e promissoras análises experimentais; algumas substâncias de ação potente e específica já foram obtidas, estando, no momento, em fase final de pesquisa (fase II), devendo ser liberadas proximamente para uso como medicamentos.

Do ponto de vista terapêutico, continuam sendo relevantes os estudos relativos à possibilidade do uso de prostaglandinas ou de seus análogos sintéticos para a sincronização do parto em porcas. De fato, a indústria suína desenvolve-se de forma extensiva, e neste contexto, a possibilidade de obtenção de fecundações e partos programados, que ocorram em dias e horas de trabalho normal, permitiria a correta assistência dos animais e, assim, uma substancial melhora nas relações custo-benefício envolvidas com o empreendimento. Por outro lado, a possibilidade de manipular o transporte de embriões pelo oviduto da égua pelo uso de prostaglandinas é, atualmente, uma perspectiva altamente promissora. Sabe-se, a este respeito, que a criopreservação de embriões equinos tem produzido melhores resultados quando aplicada a embriões em estágio de mórula ou de blastocisto inicial; sabe-se, também, que a taxa de recuperação não cirúrgica de embriões nesse estágio de desenvolvimento é muito baixa. Assim, a manipulação farmacológica do transporte do embrião pelo oviduto, pelo uso de análogos da $PGF_{2\alpha}$, pode vir a ser uma interessante alternativa de manejo. Alguns autores não obtiveram sucesso neste uso, após empregar um análogo sintético de $PGF_{2\alpha}$, por via intramuscular, intrauterina ou inrtraperitoneal no 3º dia pós-ovulação; entretanto, relataram ter recuperado 6 de 11 embriões (55%) no 4º dia, após uma infusão contínua de $PGF_{2\alpha}$ no interior do oviduto. Outros autores descreveram recuperações ao redor de 60% no 5º dia mediante deposição de 0,2 mg de $PGF_{2\alpha}$ na superfície externa do oviduto após laparoscopia.

Finalmente, é importante salientar que trabalhos recentes estão buscando os fatores que regulam a liberação de $PGF_{2\alpha}$ pelo útero. Alguns experimentos têm procurado caracterizar o papel da ocitocina na luteólise, visto que se observou ser a imunização de animais com soro antiocitocina capaz de prolongar a vida do corpo lúteo, por impedir a luteólise. Já se conhece que a ocitocina tem capacidade de liberar a $PGF_{2\alpha}$ uterina. No entanto, trabalhos mais recentes, usando técnicas de radioimunoensaio, mostraram a presença de ocitocina também nas células do corpo lúteo. Observou-se, ainda, que as concentrações desta ocitocina do corpo lúteo aumentam pouco antes da luteólise. Nesse sentido, já se "clonou" e sequenciou o mRNA para o pró-hormônio da ocitocina-neurofisina em células do corpo lúteo de ruminantes e já se observou que concentrações fisiológicas de $PGF_{2\alpha}$ são capazes de estimular a secreção desta ocitocina do corpo lúteo.

BIBLIOGRAFIA

Banu, S.K.; Arosh, J.A.; Chapdelaine, P.; Fortier, M.A. Molecular cloning and spatio-temporal expression of the prostaglandin transporter: a basis for the action of prostaglandins in the bovine reproductive system. *PNSA*, v. 30, p. 11747-11752, 2003.

Barnabé, R.C. Painel sobre prostaglandinas na sincronização do ciclo estral em bovinos. *Comunicações Científicas da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo*, v. 1, p. 13, 1977.

Beck, N.F.K.; Jones, M.; Davies, B.; Peters, A.R.; Williams, S.P. Oestrus synchronization in ewes: the effect of combining a prostaglandin analogue with a GnRH agonist (buserelin). *Anim Sci.*, v. 62, p. 85-87, 1996.

Behrman, H.R.; Yoshinaga, K.; Greep, R.O. Extraluteal effects of prostaglandins. *Annal of the York Academy of Science*, v.

180, p. 426-235, 1971.

Behrman, H.R.; Yoshinaga, K.; Wyman, H.; Greep, R.O. Effects of prostaglandins on ovarian steroid secretion and biosynthesis during pregnancy. *American Journal os Physiology*, v. 221, p. 189-193, 1971.

Bygdeman, M.; Bendvold, E.; Gottlieb, C.; Svanborg, K. *et al*. Prostaglandins and male fertility. *Advances in Prostaglandin, Tromboxane, & Leucotriene Research*. v. 15, p. 609, 1985.

Chasalow, F.I.; Pharris, B.B. Luteinizing hormone stimulation of ovarian prostaglandina biosynthesis. *Prostaglands*, v. 1, p. 107-117, 1972.

Coleman, R.A.; Smith, W.L.; Narumiya, S. VIII International Union of Pharmacology Classification of Prostanoid receptors: Properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes. *Pharmacol Review*, v. 46, p. 205, 1994.

Duran, F. Efeitos da aplicação de prostaglandina durante o puerpério da vaca. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 43, p. 193, 1991.

Edqvist, L.E.; Kindahl, H. *Prostaglandins in animal Reproduction*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1984, 304 p.

Etherington, W.G.; Martin, S.W.; Bonnett, B.N.; Johnson, W.H.; Miller, R.B.; Savage, N.C.; Walton, J.S.; Montgomery, M.E. Reproductive performance of dairy cows following treatment with a single or two sequential doses of Cloprostenol 26 and/or 40 days post partum. *Theriogenology*, v. 29, p. 565-575, 1988.

Fernandes, C.A.C.; Figueiredo, A.C.S. Avanços na utilização de prostaglandinas na reprodução de bovinos. *Rev Bras Reprod Anim.*, v. 31, n. 3, p. 406-414, 2007. Disponível em www.cbra.org.br.

Ferrow, J.; Blanchard, T. Economic impact of the use of prostaglandin to induce estrus in dairy cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 2, p. 163, 1987.

FitzGerald, G.A.; Murray, R.; Moran, N. *et al*. Mechanisms of eicosanoid action. *Advances in Prostaglandin, Tromboxane, & Leucotriene Research*, v. 21B, p. 577, 1991.

Flint, A.P.F.; Sheldrick, E.L.; McCann, T.J.; Jones, D.S.C. Luteal oxytocin: characteristics and control of synchronous episodes of oxytocyn and PGF2α secretion at luteolysis in ruminants. *Domestic Animal Endocrinology*, v. 7, p. 111, 1990.

Franco, G.R.L. Indução e sincronização de partos em porcas mediante o uso de prostaglandinas. *A Hora Veterinária*, v. 56, p. 33, 1990.

Goldberg, V.J.; Ramwell, P.W. Role of prostaglandins in reproduction. *Physiological Reviews*, v. 55, p. 325, 1975.

Graves, N.W.; Short, R.E.; Randel, R.D.; Bellows, R.A.; Kaltenbach, C.C.; Dunn, T.G. Estrus and pregnancy following MAP, PGF2α and GnRH. *J. Anim. Sci.,* v. 39, p. 208, 1974.

Guthrie, H.D. Control of time of parturition in pigs. *J Reprod Fert*. v. 33, suppl., p. 229-244, 1985.

Hougthon, J.A.S.; Liberati, N.; Schrick, F.N.; Townsend, E.M.; Dailey, R.A. Inskeep EK: day of estrous cycle affects follicular dynamics after induced luteolysis in ewes. *J. Anim. Sci.*, v. 73, p. 2094-2101, 1995.

Kastelic, J.P.; Ginther, O.J. Factors affecting the origin of the ovulatory follicle in heifers with induced luteolysis. *Anim. Reprod. Sci*., v. 26, p. 13-24, 1991.

King, M.E.; Kiracofe, G.H.; Stevenson, J.S.; Schalles, R.R. Effect of stage of the estrous cycle on interval to estrus after PGF2α in beef cattle. *Theriogenology*, v. 18, p. 191-200, 1982.

Meidan, R.; Milvae, R.A.; Weiss, S. Intraovarian regulation of luteolysis. *Journal of Reproduction and Fertility*, v. 54, (suppl.), p. 217-228, 1999.

Namba, T.; Sugimoto, Y.; Manabu, N.; Irie, A. Alternative splicing of C-terminal tail of prostaglandin E receptor subtype EP_3 determines G-protein specificity. *Nature*, v. 365, p. 166, 1993.

Nasser, L.F.; Bo, G.A.; Barth, A.D.; Mapletoft, R.J. Induction of parturition in cattle: effect of triamcinolone pretreatment on the incidence of retained placenta. *Can Vet J.* v. 35, p. 491-496, 1984.

Oliveira, M.V. Uso da prostaglandina F2α e do HCG no período pós-parto em éguas da raça Mangalarga marchador. Tese apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária de Belho Horizonte, Minas Gerais, 1985, 69 pp.

Pierce, K.L.; Gil, D.W.; Woodward, D.F.; Regan, J.W. Cloning of human prostanoid receptrors. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 16, p. 253, 1995.

Pursley, J.R.; Mee, M.O.; Wiltbank, M.C. Synchronization of ovulation in dairy cows using PGF2α and GnRH. *Theriogenology*, v. 44, p. 915-923, 1995.

Rathbonem, J.; Kinder, J.E.; Fike, K.; Kojima, F.; Copton, D.; Ogle, C.R.; Buntcr: Recent advances in bovine reproductive endocrinology and physiology and their impact on drug delivery system design for the control of the estrous cycle in cattle. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 70, p. 277-320, 2001.

Reagan, J.W.; Brailey, T.J.; Donello, J.E. Pierce KL: Molecular cloning and expression of human EP3 receptors; evidence of

three variants with differing carbonyl termination. *British Journal of Pharmacology*, v. 112, p. 377, 1994.

Rubianes, E. Control farmacológico del ciclo estral en caprinos e ovinos. In: *Simpósio sobre Controle Farmacológico do Ciclo Estral em Ruminantes*. São Paulo: Fundação da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, USP, p. 283-305, 2000.

Samuelsson, B. Prostaglandins, thromboxanes and leukotrienes: formation and biological roles. *Harvey Lect*, v. 75, p. 1-40, 1979-1980.

Sato, K.; Kinoshita, K.; Tsutsumi, O. Prostaglandins and ovulation. *Advances in Prostaglandin, Tromboxane, & Leucotriene Research*, v. 15, p. 593, 1985.

Smith, W.L. The eicosanoid and their biochemical mechanisms of action. *Biochemical Journal*, v. 259, p. 315, 1989.

Sturde, H.C. Experimentelle Untersuchunzen zur Frage der Prostaglandine und ihrer Beziehungen zur mannlichen Fertilititat. *Arzneimittel-Forsch*, v. 18, p. 895-900, 1968.

Traldi, A.S. *Controle Farmacológico do ciclo estral e da superovulação em caprinos e ovinos*. In: Simpósio sobre Controle Farmacológico do Ciclo Estral em Ruminantes. São Paulo: Fundação da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, USP, p. 306-332, 2000.

Tsai, S.J.; Wiltbank, M.C. Prostaglandin F2a induces expression of prostaglandin G/H synthase-2 in the ovine corpus luteum: a potential positive feedback loop during luteolysis. *Biol. Reprod.*, v. 57, p. 1016-1022, 1997.

Twagiramungu, H.; Guilbault, L.A.; Proulx, J.; Villenueve, P.; Dufour, J.J. Influence of an agonist of gonadotropin-releasing hormone (Buserelin) on estrus synchronization and fertility in beef cows. *J. Anim. Sci.*, v. 70, p. 1904-1910, 1992.

van Donkersgoed, J.; Dubeski, P.L.; Vanderkop, M.; Aalhus, J.L.; Bygrove, S.; Starr, W.N. The effect of animal health products on the formation of injection site lesions in subprimals of experimentally injected beef calves. *Can Vet J.*, v. 41, p. 617-622, 2000 *apud* Colazo *et al*. 2002.

Wenzel, J.C.W. A review of prostaglandin F products and their use in dairy reproductive heard health programs. *Veterinary Bulletin*, v. 61, p. 433, 1991.

Wichtel, J. When and why prostaglandins are used in postpartum dairy cows. *Veterinary Medicine*, v. 6, 1991.

Wiltbank, M.C.; Shiao, T.F.; Bergfelt, D.R.; Ginther, O.J. Prostaglandin F2α receptors in the early bovine corpus luteum. *Biol Reprod.*, v. 52, p. 74-78, 1995.

20

Anti-inflamatórios Não Esteroidais

Ana Cristina Tasaka

INTRODUÇÃO

Em um indivíduo saudável, o organismo encontra-se preparado e capaz de proteger-se contra agressões, por intermédio de mecanismos fisiológicos, tais como reações imunes e inflamatórias. Para melhor compreensão sobre o uso racional dos medicamentos anti-inflamatórios, será feita, inicialmente, uma breve revisão sobre o processo inflamatório. Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento das reações imunes serão avaliados com mais detalhes no *Capítulo 54*.

Qualquer estímulo, seja ele de natureza química, física ou mecânica, capaz de iniciar um processo inflamatório no organismo desencadeará, de forma mais ou menos extensa, a produção de uma série de mediadores químicos, que terão sua ação centrada principalmente sobre eventos vasculares ou celulares. O processo inflamatório é, genericamente, classificado com base em alguns parâmetros citológicos e sintomáticos que variam progressivamente com o passar do tempo. O **processo inflamatório agudo** caracteriza-se pela curta duração e apresenta os sinais cardeais da inflamação, quais sejam: dor, calor, rubor e tumor, além da perda da função; já o **processo inflamatório crônico**, além de perdurar por um período indeterminado, não apresenta um padrão tão estereotipado, e varia de acordo com os tipos de mediadores celulares e humorais envolvidos. As modificações decorrentes da liberação dos mediadores químicos levam ao intumescimento tecidual, devido ao extravasamento de proteínas plasmáticas, com consequente saída de água para o tecido e a penetração de células inflamatórias, que têm como principal objetivo debelar o agente causador da lesão, bem como reparar o tecido lesionado.

Vários são os mediadores químicos envolvidos no desenvolvimento do processo inflamatório, podendo ser de origem tissular, como: aminas vasoativas, fator de ativação plaquetária (PAF), eicosanoides, citocinas, radicais livres superóxidos, óxido nítrico e neuropeptídios, ou de origem plasmática, como: sistema de coagulação, sistema complemento e sistema das cininas. O Quadro 20.1 resume os principais efeitos inflamatórios dos mediadores químicos envolvidos na inflamação.

Dentre os mediadores químicos, os mais estudados até hoje são os eicosanoides. O termo “eicosanoide” refere-se aos lipídios insaturados, derivados da cisão do ácido araquidônico, a partir de enzimas específicas. Ao contrário da histamina, os eicosanoides não são pré-formados nos tecidos, sendo a sua produção vinculada a uma série de estímulos (síntese *de novo*), como apresentado em detalhes no *Capítulo 19*. Assim, uma lesão qualquer que danifique a membrana das diferentes células do organismo será capaz de liberar frações de fosfolipídios, denominado ácido araquidônico, por meio da ação enzimática da fosfolipase A_2 (FLA_2), que, no estado não ativado, encontra-se na forma esterificada, ligada à membrana celular. O ácido araquidônico, quando liberado, não tem ação inflamatória; entretanto, os produtos de sua degradação, formados mediante ação de enzimas denominadas **ciclo-oxigenase** (COX) e **lipo-oxigenase** (LOX), são mediadores químicos fundamentais para o desenvolvimento do processo inflamatório.

A quebra do ácido araquidônico pelas COX origina as prostaglandinas (PGs), prostaciclina (também

chamada PGI_2) e tromboxanos (TX). Por sua vez, as LOX dão origem aos leucotrienos (LT), às lipoxinas (LXA_4 e LXB_4) e às hepoxifilinas. Durante este processo, as diferentes vias enzimáticas podem gerar radicais livres, que vão cindir o ácido araquidônico em isoprostanos. As enzimas do sistema citocromo P-450 também podem gerar ácidos epoxieicosatrienoicos (EET), ao atuar nesta mesma fração lipídica.

O ácido araquidônico também dá origem aos endocanabinoides, cujos principais representantes são a anandamida (N-araquidonoetanolamida) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG). Estudos clínicos e experimentais têm mostrado que os endocanabinoides causam inúmeros efeitos orgânicos, entre os quais: envolvimento na antinociceptividade (diminuição da sensibilidade aos estímulos dolorosos), modulação da resposta imune e inflamatória, atividade antitumoral e neuroproteção diante de situações de trauma e hipoxia, bem como controle do movimento e inibição da memória a curto prazo, inibição da secreção de prolactina e do hormônio do crescimento e aumento na secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), efeitos ansiolíticos (por meio de ações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal), aumento da frequência cardíaca, vasodilatação e broncodilatação, inibição da secreção de testosterona, anovulação e relaxamento uterino, e modulação da ingestão de alimentos.

QUADRO 20.1 Mediadores químicos da inflamação.

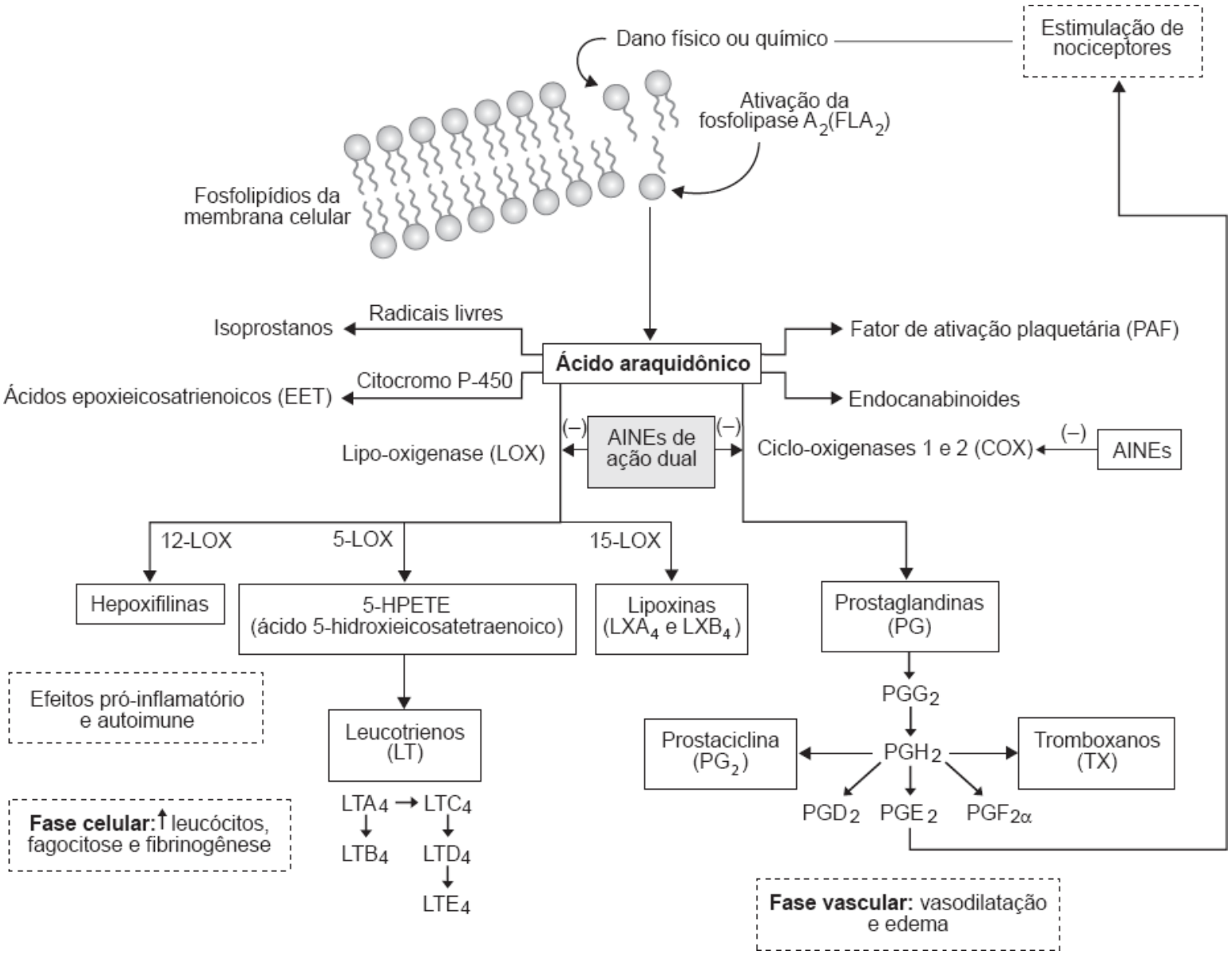
Mediador	Propriedades inflamatórias
Aminas vasoativas	Representadas principalmente por histamina e serotonina, são liberadas de mastócitos e plaquetas; atuam principalmente na fase inicial da inflamação aguda, sendo responsáveis, principalmente, pelo aumento de permeabilidade vascular que ocorre nos capilares
PAF (fator de ativação plaquetária)	Mais relacionado com o processo inflamatório agudo; é liberado pela maioria das células inflamatórias, sendo considerado o principal responsável pela anafilaxia sistêmica, facilitando a agregação plaquetária e de neutrófilos, além de estimular a liberação de aminas vasoativas, levando a broncoconstrição, vasodilatação, aumento da permeabilidade e quimiotaxia
Eicosanoides	São os principais mediadores químicos sobre os quais atuam os medicamentos anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais: • Prostaglandina (PG) D_2: causa vasodilatação arteriolar • PGE_2: É a principal PG relacionada com o processo inflamatório agudo, produzindo vasodilatação arteriolar e potencializando a dor e a permeabilidade vascular produzida por outros mediadores químicos • PGI2 (também chamada de prostaciclina): inibe a agregação plaquetária, a adesão de leucócitos, a proliferação de células do músculo liso vascular e causa vasodilatação arteriolar; possui efeito protetor contra a aterogênese • Tromboxano (TX) A2: é produzido pela ciclo-oxigenase 1 (COX-1) nas plaquetas, estando relacionado com os processos de agregação plaquetária, o que leva à formação de trombos, ou pela COX-2, em macrófagos ativados • Leucotrienos (LT) A, LTB4, LTC4, LTD4 e LTE4: estão presentes em todos os processos inflamatórios, mas são particularmente importantes em processos anafiláticos a partir da ação das substâncias de reação lenta da anafilaxia, principalmente LTC4, LTD4 e LTE4. O LTB4 está relacionado à quimiotaxia • Hepoxifilinas: efeitos pró-inflamatório e autoimune • Isoprostanos: envolvido com ocorrências de doenças cardiovasculares • Ácidos epoxieicosatrienoicos (EET): efeitos pró-trombótico e pró-hipertensivo • Endocanabinoides: são sintetizados por células sanguíneas, neurônios e endotélio, sob demanda, e não são

	armazenados em vesículas. As sínteses ocorrem nos neurônios pós-sinápticos após o influxo de cálcio e a subsequente ativação das fosfolipases (fosfolipase D no caso da anandamida e diaciglicerol lipase no caso do glicerol 2-araquidonoil), que convertem os fosfolipídios em endocanabinoides. Os canabinoides mostraram potencial neuromodulador, por atuar em receptores canabinoides 1 e 2 (CB1 e CB2). Estão envolvidos em vários eventos biológicos, inclusive, inflamatórios e imunológicos
Citocinas	São substâncias glicoproteicas, derivadas de células mononucleares, representadas pelas interleucinas (IL), e o fator de necrose tumoral, que possuem ações pró- e anti-inflamatórias, as interferonas, que atuam principalmente contra infecções virais e crescimentos tumorais, e os fatores estimulantes de colônias
Radicais livres superóxidos	Constituem-se principalmente de H2O2,1O2, O2– e HO^-. São liberados em grande quantidade pelos macrófagos durante a fagocitose; rompem a membrana fosfolipídica, gerando os isoprostanos, que predispõem a diversos distúrbios clínicos, sobretudo os de natureza cardiovascular
Óxido nítrico	O óxido nítrico, antes denominado fator de relaxamento do endotélio, possui propriedades pró- e anti-inflamatórias. Está relacionado com o edema induzido pela substância P e com o aumento da permeabilidade vascular; também inibe a adesão de plaquetas e leucócitos
Neuropeptídios	Vários neuropeptídios são liberados a partir da estimulação nervosa. O neuropeptídio Y, por exemplo, está relacionado com processos inflamatórios pulmonares por atuar sobre a musculatura lisa vascular bronquiolar e pulmonar, promovendo contração
Sistema de coagulação	Este sistema é ativado pelo fator de Hageman. O contato do fator de Hageman com superfícies eletronegativas, quando passa do sangue para os tecidos, faz com que ele seja ativado, o que ativa a pré-calicreína, formando a bradicinina, entre outras cininas
Sistema complemento	A via clássica é ativada por complexação de células do sistema imunitário com antígenos, e a via alternativa é ativada por mecanismos não imunes, como, por exemplo, endotoxinas. Este sistema estimula, por intermédio das anafilatoxinas (C3a e C5a), a fagocitose de agentes exógenos, a quimiotaxia de linfócitos e o aumento da permeabilidade vascular
Sistema das cininas	São polipeptídios vasoativos, derivados de precursores plasmáticos, coletivamente denominados cininogênios, que favorecem a vasodilatação, o aumento da permeabilidade vascular, além de aumentar os estímulos dolorosos. Um destes polipeptídios, a bradicinina, é capaz de ativar a fosfolipase A_2 (FLA_2), que, por sua vez, libera o ácido araquidônico
Enzimas lisossomais	Compreendem as lisozimas, fosfatases ácidas e proteases ácidas, estocadas nos lisossomos. Atuam tanto na inflamação aguda como crônica
Metaloproteinases neutras	É o nome genérico de um grupo de enzimas (estromelisinas, colagenases e gelatinases teciduais) originárias dos condrócitos e responsáveis pela degradação da matriz cartilaginosa

A Figura 20.1 mostra a cascata de formação dos principais mediadores químicos derivados da membrana celular.

As PGs fazem parte de um grupo complexo de substâncias com diferentes ações fisiológicas no organismo (as ações destas substâncias foram detalhadamente abordadas no *Capítulo 19*). Desta forma, inicialmente, a quebra do ácido araquidônico pelas COX origina a prostaglandina G_2 (PGG_2) e a prostaglandina H_2 (PGH_2). Posteriormente, estas PGs são degradadas em prostaglandina D_2 (PGD_2), prostaglandina E_2 (PGE_2), prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), prostaciclina (PGI_2) e tromboxano A_2 (TXA_2).

Outros eicosanoides importantes são os trienos conjugados, derivados da quebra do ácido araquidônico pela 5-lipo-oxigenase (5-LOX). Inicialmente, gera-se o ácido 5-hidroxieicosatetraenoico (5-HPETE), que posteriormente dá origem aos LT (LTA, LTB_4, LTC_4 e LTD_4) e às lipoxinas.



■ **Figura 20.1** Cascata de formação dos principais mediadores químicos derivados da membrana celular (para detalhes, ver texto). AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais.

O eicosanoide varia de acordo com o tipo celular onde é produzido, já que diferentes células possuem diferentes predominâncias de grupos enzimáticos; assim, por exemplo, as PGI_2 são produzidas preferencialmente no endotélio, enquanto as TXA_2 são obtidas preferencialmente a partir das plaquetas, via COX-1, embora haja registro de formação de TX, formadas a partir de macrófagos, via COX-2. As LOX são encontradas nas células plaquetárias, pulmonares e leucocitárias, originando os LTs. Do ponto de vista inflamatório, sabe-se, por exemplo, que as PGD_2 e PGE_2, após suas ações inflamatórias intensas, podem ser convertidas em uma forma de PGs ciclopentenônicas, que levam as células acometidas à apoptose seletiva, que pode, inclusive, acarretar o término do processo inflamatório (as ações das PGs foram detalhadamente abordadas no *Capítulo 19*).

DINÂMICA DO PROCESSO INFLAMATÓRIO

Após a liberação de mediadores químicos, inicia-se a fase vascular, caracterizada por vasodilatação (que confere o aspecto avermelhado ao tecido inflamado e promove o calor na região) e aumento da permeabilidade

vascular; estes eventos facilitam a passagem de proteínas plasmáticas para o tecido, carreando, consequentemente, uma grande quantidade de água, o que, por sua vez, origina o edema. A fase celular ocorre concomitantemente à fase vascular devido às alterações do fluxo sanguíneo, o que, por sua vez, resulta em marginação leucocitária no leito vascular e a passagem destes para o tecido por meio de diapedese. Este mecanismo é auxiliado pela expressão de moléculas de adesão específicas na superfície de células endoteliais, denominadas moléculas de adesão intracelular, moléculas de adesão de células vasculares-1, integrinas, além das selectinas. Estas moléculas, assim expressas, promovem a aderência dos leucócitos à parede vascular, facilitando a migração para o tecido extravascular. O tipo celular predominante nesta fase poderá ser de células polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos e basófilos), quando de um processo inflamatório agudo, ou de células mononucleares (monócitos e linfócitos), quando de um processo inflamatório crônico; outras células, tais como as células endoteliais, macrófagos, mastócitos, além das plaquetas, também podem estar envolvidas. Deste momento em diante, o processo inflamatório passa para a fase de reparação, no caso de uma evolução favorável, por meio da eliminação do agente causal, formação de tecido de granulação e cicatrização; se o processo não caminhar para a resolução, poderá ocorrer supuração, ou seja, os microrganismos superam as defesas orgânicas, lisando as células leucocitárias e formando o pus, ou então poderá haver cronificação do processo. Quando o processo inflamatório é muito exacerbado, o órgão afetado poderá ter sua função comprometida. Nestes casos, devem ser utilizadas substâncias que modulem o processo inflamatório; tais substâncias, conhecidas como anti-inflamatórias, são classificadas em **esteroidais** e **não esteroidais**. Este capítulo discorrerá a respeito dos medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs); os anti-inflamatórios esteroidais serão abordados detalhadamente no *Capítulo 21*.

DOR E FEBRE

Além da atividade anti-inflamatória, os AINEs também são utilizados no combate à dor e à febre. Para melhor compreensão dos mecanismos antiálgicos e antitérmicos dos AINEs, serão apresentadas a seguir noções gerais sobre a fisiopatologia da febre e da dor, respectivamente.

No processo de controle fisiológico da temperatura corporal, quando se verifica aumento da temperatura corporal acima dos padrões de normalidade, o organismo utiliza-se de mecanismos que levam à perda de calor, como a sudorese e a vasodilatação.

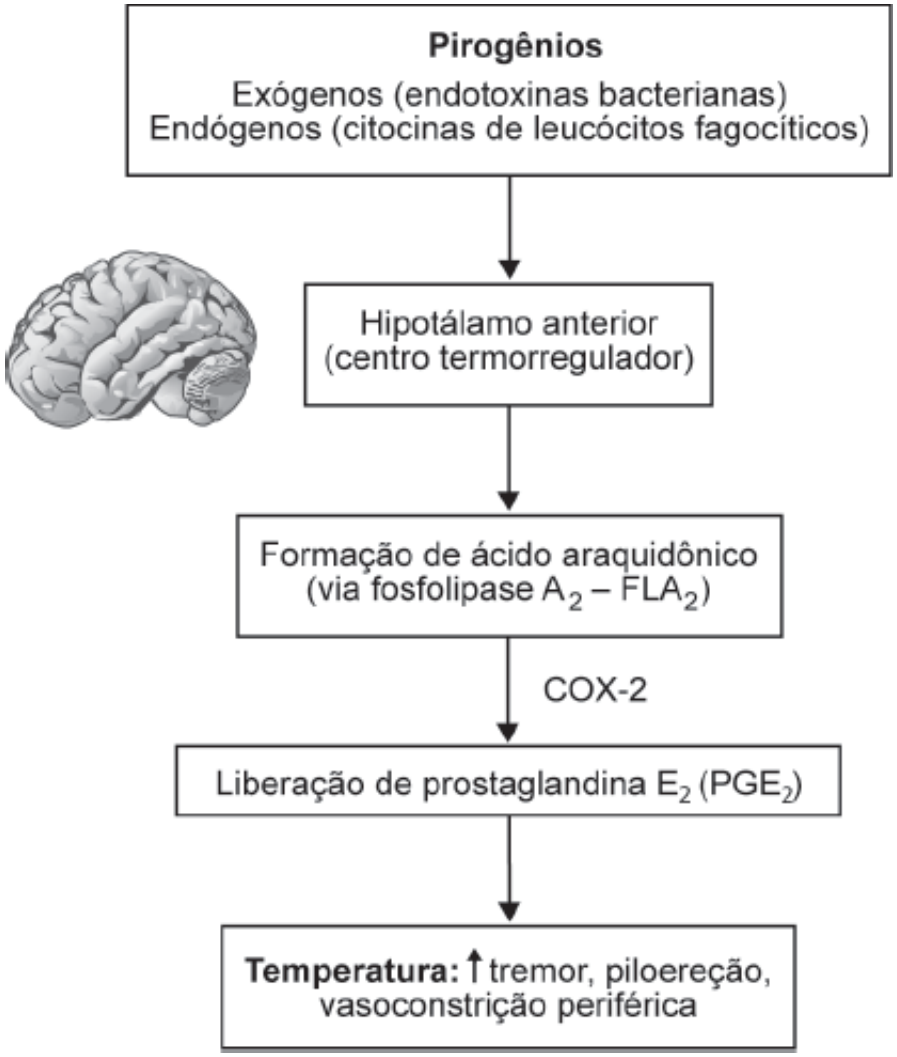
O processo febril ocorre quando os leucócitos, que estão fagocitando partículas estranhas, liberam pirogênios endógenos (citocinas), que, após liberados, ligam-se a receptores endoteliais cerebrais, ou interagem com células da micróglia, ativando a formação de ácido araquidônico, via PLA_2. Então, a COX-2 cerebral produz PGE_2, que, por sua vez, aumenta a temperatura corporal, por desregular o funcionamento hipotalâmico. O desequilíbrio dos mecanismos que controlam a temperatura corporal faz com que o organismo reaja como se a temperatura externa estivesse baixa, produzindo vasoconstrição periférica, piloereção e tremores (mecanismos geradores de calor) – Figura 20.2. A temperatura permanecerá elevada até que não mais exista PGE_2, ou até que o patógeno desapareça.

A dor periférica é iniciada por bradicinina e histamina e amplificada pela ação das PG, principalmente a PGE_2 e a PGI_2, por meio de sua ligação a receptores nociceptivos, verificando-se a diminuição do limiar doloroso e a promoção de descargas elétricas, mediante variação no potencial de repouso dos nociceptores. Esta ação resulta em estímulos dolorosos, em função da estimulação de regiões talâmicas. A PGI_2 está relacionada com a hiperalgia imediata e de curta duração, enquanto as PGE_2 se relacionam com a hiperalgia longa, e que pode persistir por um período de até 6 h.

CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS AINEs

Várias são as ações terapêuticas dos AINEs; estas podem ser de caráter periférico, como no caso das ações anti-inflamatórias, analgésicas, antitrombóticas e antiendotóxicas, ou podem atuar sobre o sistema nervoso central (SNC), promovendo ação antipirética e também analgésica. Estas ações decorrem, em grande parte, da ação inibitória sobre as enzimas que degradam o ácido araquidônico: a COX e a LOX. A ação antitrombótica está relacionada com a inibição da síntese de TX plaquetário, e a ação antiendotóxica relaciona-se com a

diminuição quantitativa de eicosanoides, como prostaciclinas e TX, substâncias estas responsáveis por algumas das alterações cardiovasculares e metabólicas presentes no choque endotóxico. A produção de eicosanoides, em particular, poderá ser inibida por diferentes processos, entre os quais se encontra a inibição da liberação de ácido araquidônico, o antagonismo de receptores, a inibição de eventos de transdução que ocorrem após a ocupação dos receptores ou a inibição da atividade oxigenase dos ácidos graxos.



■ **Figura 20.2** Mecanismo gerador da febre. COX-2: ciclo-oxigenase 2.

Os AINEs têm maior efeito sobre a dor somática do que sobre a dor visceral; porém, só serão eficazes nas dores potencializadas pela presença de PG, ou seja, principalmente aquelas associadas a processos inflamatórios. Os AINEs têm como vantagem sobre os analgésicos opioides o fato de não produzirem sedação ou ataxia, além de permitirem a recuperação mais rápida da anestesia; também não são passíveis de promover tolerância ou dependência farmacológica (para detalhes, ver *Capítulo 15*). O uso conjunto de AINEs com os opioides é benéfico, pois reduz a quantidade dos últimos, minimizando-se, assim, seus efeitos colaterais.

A ação anti-inflamatória dos AINEs é particularmente importante em processos inflamatórios de tecidos moles, sobretudo o muscular, que, em geral, são os principais responsáveis pela resistência ao movimento das articulações; portanto, são muito utilizados no tratamento dos distúrbios musculoesqueléticos. Entretanto, enquanto alguns anti-inflamatórios demonstram ação condroprotetora, a utilização de AINE nas terapias de degenerações articulares deve ser cautelosa, já que alguns deles (p. ex., ácido acetilsalicílico, fenilbutazona, indometacina, ibuprofeno e naproxeno) podem produzir efeito inverso, ou seja, têm, potencialmente, a capacidade de piorar este quadro patológico, devido ao aumento da degeneração articular. Acrescente-se, ainda, que os AINEs têm demonstrado também ação antineoplásica, além de poderem ser úteis na atenuação da progressão de doenças neurodegenerativas, naquelas de caráter endotóxico, na aterosclerose e nos estados alérgicos das vias respiratórias, uma vez que estas afecções têm em comum o processo inflamatório como base.

Em Medicina Veterinária, os conhecimentos da farmacocinética e farmacodinâmica são essenciais para a utilização dos diferentes medicamentos; isto é particularmente importante na classe de anti-inflamatórios, em que a meia-vida de uma mesma substância difere muito de espécie para espécie, em função das distintas vias de biotransformação e outras características. No que diz respeito à farmacocinética, fatores vários, como doenças associadas (principalmente as renais e hepáticas), idade dos animais (animais recém-nascidos não têm o sistema enzimático hepático suficientemente maduro, e os animais idosos apresentam menor eficiência renal e hepática), entre outros, também influenciam a eficácia da dose administrada. Embora a absorção desta classe de substâncias, de maneira geral, ocorra de forma rápida, nos equinos pode-se verificar alentecimento deste processo, devido à ligação dos AINEs a componentes alimentares no sistema gastrintestinal desta espécie. A associação de medicamentos também é um aspecto importante da terapêutica, visto que, embora algumas delas se mostrem benéficas, a maioria leva a efeitos colaterais mais pronunciados. Outro fator que altera a absorção de medicamentos é o pKa, que no caso dos AINEs é, de maneira geral, baixo (pKa = 4,5); portanto, a formulação de compostos na forma de sais sódicos torna-se mais bem absorvida pelo organismo de animais monogástricos, haja vista que nestas espécies animais a absorção ocorre no intestino, onde o pH é mais elevado (para detalhes sobre absorção de medicamentos, ver *Capítulo 4*). Após a absorção, os AINEs encontram-se, em sua maior porcentagem, ligados às proteínas plasmáticas (96 a 99%); portanto, o volume de distribuição é pequeno, permanecendo no plasma e fluidos extracelulares, principalmente por estarem em sua maior parte na forma ionizada. Os AINEs são, na maioria, ácidos fracos, possuindo como característica grande afinidade por locais inflamados, cujo pH (baixo), de maneira geral, favorece a alta concentração local destas substâncias. A acidez específica destes compostos também faz com que sejam mais facilmente excretados em urina básica. Esta característica é importante no caso de superdosagens ou intoxicação, em que a administração de substâncias alcalinas, como o bicarbonato, auxiliará no restabelecimento do paciente (para mais detalhes, ver *Capítulo 4*). Ainda, com relação às diferenças na farmacocinética entre as espécies animais, vale salientar que os cães, em particular, eliminam alguns AINEs preferencialmente por via biliar (p. ex., ibuprofeno e naproxeno), realizando, portanto, a chamada reciclagem êntero-hepática destes medicamentos, o que predispõe à ocorrência de maior incidência de lesões da porção inferior do trato gastrintestinal (inflamações, sangramentos, enteropatias por perda de proteínas e constrições de segmentos intestinais).

O que diferencia as várias formulações comerciais dos AINEs, no que se refere à potência de inibição nos processos inflamatórios, febris e dolorosos, é a sua ação nos diferentes mediadores químicos inflamatórios, a biodisponibilidade, a biotransformação e a eliminação, nas diferentes espécies animais. Os conhecimentos até hoje adquiridos sobre os mecanismos pelos quais atuam os diferentes agentes anti-inflamatórios têm demonstrado que o potencial terapêutico e seus respectivos efeitos colaterais são mediados pelos mesmos processos fisiológicos, sendo em geral obtidos em função da inibição das enzimas que atuam sobre os produtos derivados da membrana celular. Outro fator importante a ser considerado é que alguns estudos demonstram que a inibição seletiva da COX desvia o catabolismo do ácido araquidônico para a via LOX, favorecendo a geração de LT e levando, desta forma, à continuidade do processo inflamatório por intermédio de outros mecanismos, por exemplo, gerando osteoartrite em pacientes assim tratados cronicamente.

Quanto à farmacodinâmica, há estudos que mostram grandes diferenças na capacidade dos vários anti-inflamatórios em bloquear as COX. Devido a esse fato, verifica-se que a eficácia destes medicamentos poderá variar bastante entre as espécies animais.

Devido aos distintos mecanismos de ação pelos quais atuam as diferentes substâncias anti-inflamatórias, muitas são as denominações utilizadas nos manuais e referências especializadas. Assim, a maioria dos AINEs inibe especificamente a via COX; entretanto, existem AINEs que inibem, preferencialmente, a via LOX. Quando o agente é capaz de inibir as duas vias enzimáticas, COX e LOX, simultaneamente, este composto é denominado AINE de dupla ação – isto é, de ação dual. Existem, ainda, substâncias químicas que têm ações inibitórias específicas sobre outros mediadores químicos, tais como o fator de ativação plaquetária, os inibidores específicos da formação de TX, os inibidores específicos de seus receptores, entre outros. Aqueles agentes que atuam por intermédio de seus metabólitos são denominados pró-drogas. Já os anti-inflamatórios removedores (*scavengers*) atuam sobre os radicais livres já formados durante o processo inflamatório, reagem ou catalisam a decomposição de radicais livres; por outro lado, os agentes antioxidantes são aqueles que inibem o processo da produção de radicais livres, por meio da reação com radicais peróxidos ou peroxil.

Na década de 1990, verificou-se existirem pelo menos dois tipos de COX, que determinam no organismo diferentes funções fisiológicas: a ciclo-oxigenase 1 (COX-1) e a ciclo-oxigenase 2 (COX-2). Os produtos da quebra do ácido araquidônico pela COX-1 levam, preferencialmente, à formação de PG relacionadas com reações fisiológicas renais, gastrintestinais e vasculares, enquanto os produtos originados pela cisão através da COX-2 levam à formação de PG que participam dos eventos inflamatórios, álgicos e térmicos, e no endotélio, atua produzindo PG de ação antitrombótica (PGI_2). Mais recentemente, pesquisadores que analisavam cérebros de cães propuseram a existência de uma outra isoforma desta enzima, denominada de ciclo-oxigenase 3 (COX-3); ela é estruturalmente muito semelhante à COX-1, sendo também chamada de COX-1b. A existência desta isoforma da COX poderia explicar o motivo pelo qual alguns medicamentos, como o paracetamol e a dipirona, quase não possuem atividade anti-inflamatória, somente ação analgésica e antitérmica (ver características destes medicamentos adiante). Há estudos que indicam que a febre está relacionada aos eicosanoides derivados da COX-2, enquanto o fenômeno doloroso é mediado por substâncias diversas das que ocasionam aumento de temperatura; portanto, ainda não se tem claro o papel desempenhado pelas COX no desencadeamento da febre e da dor, em todas as suas nuances. Sabe-se que a maioria dos medicamentos anti-inflamatórios classicamente utilizados na terapêutica bloqueiam tanto a COX-1 como a COX-2, ocorrendo esta inibição em graus diferentes; os principais e mais utilizados AINEs, ainda hoje, atuam por meio da inibição preferencial da COX-1 em detrimento da COX-2; este fato faz com que muitos dos efeitos colaterais estejam relacionados com o uso destas substâncias, como as gastrites difusas, erosões gástricas, ulcerações, gastrenterite hemorrágica fatal, falhas renais agudas, lesões renais crônicas, síndromes necróticas e nefrites. Também podem ocorrer anormalidades no metabolismo hídrico e desequilíbrios nos níveis de sódio e potássio (retenção de água e sais no organismo). Estes efeitos colaterais iniciam-se em função da inibição da síntese de algumas classes de PGs, propriedade inerente a todas as substâncias desta classe, atuando principalmente sobre a PGE_2 e a PGI_2. Estas PGs normalmente apresentam ação vasodilatadora nos rins, além de estarem envolvidas na liberação de renina e na transferência de eletrólitos. A inibição neste nível promove a diminuição do fluxo sanguíneo renal e na filtração glomerular, sendo esta diminuição do fluxo sanguíneo renal um dos fatores que leva aos graves danos renais e problemas orgânicos verificados nos casos de intoxicação. Na mucosa estomacal, a ação vasodilatadora fisiológica das PGs, principalmente da PGE_2, proporciona um sistema de tamponamento pelo bicarbonato que consegue atenuar a ação corrosiva do ácido clorídrico (HCl) presente no suco gástrico; quando estas PGs são inibidas pelas substâncias anti-inflamatórias, ocorre a erosão da mucosa devido à não neutralização do HCl. Outro possível mecanismo seria o acúmulo dos AINEs dentro das células gástricas, levando à morte celular: inicialmente, verifica-se que a acidez gástrica facilita a entrada do AINE na mucosa, na forma molecular. No interior da célula, a substância retorna à forma ionizada, o que a aprisiona dentro da célula e leva à toxicidade; a própria ação anti-inflamatória pode inibir os processos de reparação tecidual nos casos de úlceras. Portanto, a administração de AINE deverá ser avaliada quanto à segurança do paciente, visto que, na presença de comprometimento hepático ou renal, os efeitos colaterais serão potenciados.

Por sua vez, a ação inibitória irreversível de alguns AINEs sobre os TXs causa aumento de sangramentos, uma vez que a coagulação e a agregação plaquetária encontram-se comprometidas. Este fato deve ser considerado quando for necessária a administração conjunta de AINE com os medicamentos anticoagulantes. Sabe-se também que a utilização conjunta de substâncias corticosteroides pode agravar os efeitos colaterais gástricos e renais produzidos pelos AINEs. A ocorrência de traumas graves da coluna vertebral predispõe a maior liberação de corticosteroides endógenos, que, por sua vez, poderão aumentar os efeitos colaterais ocasionados pela administração de substâncias antiprostaglandinas. O misoprostrol, que é uma PG sintética, é um medicamento que pode ser utilizado para reverter os efeitos ulcerogênicos causados pelos AINEs (ver maiores detalhes no *Capítulo 19*).

O esclarecimento de que o mecanismo de ação dos AINEs ocorre pela inibição de pelo menos dois tipos de COX direcionou as pesquisas para aqueles compostos que atuam preferencialmente na inibição da COX-2, com o objetivo de evitar a manifestação de efeitos colaterais. Entretanto, vários estudos indicam que a COX-2 não está somente relacionada ao desenvolvimento do processo inflamatório, mas também é responsável por ações fisiológicas mantenedoras da homeostase em diferentes tecidos, tal como ocorre com a COX-1, porém com menor intensidade. Por exemplo, no SNC, sobretudo na medula espinal, a COX-2 é expressa de forma

fisiológica e auxilia nas funções cerebrais normais da atividade sináptica, consolidação da memória e hiperemia funcional. No tecido renal, é responsável pela manutenção dos níveis de reabsorção de sódio e água; e no sistema vascular assegura a produção de prostaciclina, que produz efeitos vasodilatadores e que evita a agregação plaquetária. Também foi demonstrada a ação fisiológica da COX-2 sobre o tecido ósseo. A inibição da COX-2, portanto, pode gerar efeitos colaterais importantes. Além disto, há estudos que revelam que, embora se saiba que a COX-2 apresente propriedades pró-inflamatórias, a total resposta inflamatória é produzida por prostanoides gerados tanto pela COX-2 como pela enzima constitutiva (COX-1). Deve-se também considerar que as PGs geradas pela COX-1 parecem exercer importante papel na hiperalgesia inflamatória. Desta forma, fica claro que a simples análise do potencial do AINE não define qual a melhor substância a ser utilizada na terapêutica. Em um anti-inflamatório ideal, a alta potência deve estar associada à baixa incidência de efeitos colaterais. Neste sentido, Graham (2006) faz interessante análise do papel dos órgãos regulatórios americanos frente à validação das pesquisas farmacológicas relacionadas aos inibidores seletivos da COX-2 e sua liberação de uso. Devido aos danos renais induzidos pelos AINEs em geral, devem-se evitar as associações destas substâncias com outras que possam induzir nefrotoxicidade. Recomenda-se que os pacientes estejam sempre bem hidratados e mantidos em bom estado pressórico e volêmico; também se recomenda não usar esta classe de substâncias em fêmeas prenhes, já que as PGs estão envolvidas nos processos fisiológicos da gestação (para detalhes, ver *Capítulos 19* e *31*). Como o fígado e os rins de neonatos e idosos não são totalmente atuantes, a meia-vida dos medicamentos nestes indivíduos é maior; portanto, recomenda-se que, nestes casos, aumentem-se os intervalos de aplicação dos AINEs para prevenir os efeitos adversos.

Atualmente, o mercado farmacêutico humano tem sido abastecido de novos medicamentos cujo mecanismo de ação é o de inibir a 5-LOX de maneira específica, ou como medicamento de ação dual. Estes medicamentos poderão inibir a enzima 5-LOX diretamente ou por antagonismo de receptores de LOX (receptores cysLT1 e cysLT2). Fisiologicamente, os LTs gerados da cisão do ácido araquidônico pela enzima 5-LOX são responsáveis por diversas ações no organismo. Assim, o LTC_4, o LTD_4 e o LTE_4 possuem um resíduo de cisteína em sua estrutura química e são importantes mediadores da reação de hipersensibilidade imediata, gerando broncospasmo, congestão e muco. Já o LTB_4 é mediador quimiotático para as células inflamatórias e leucócitos, além de ativar neutrófilos, melhorar sua adesão ao endotélio vascular e aumentar a liberação de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos e linfócitos. Um fator a se considerar é que em situações em que existam altas concentrações de LTB_4, os níveis de interleucina-1β (IL-1β) também são altos. Sabe-se, por exemplo, que os níveis de IL-1β encontram-se altos em animais diagnosticados como portadores de osteoartrite, úlcera gástrica, asma, dermatite atópica e câncer.

Alguns pesquisadores alegam que o uso de AINEs inibidores de COX favorece a degradação de ácido araquidônico pela via LOX, o que levaria ao aumento da formação de LTs e às possíveis doenças a eles relacionados. Portanto, medicamentos inibidores da LOX, à semelhança dos inibidores da COX, poderiam desempenhar importantes papéis farmacológicos como antialérgicos; entretanto, estes medicamentos também não são isentos de risco, tendo sido relacionados com a ocorrência de hepatotoxicidade. Estudos estão sendo conduzidos no sentido de se confirmar a eficácia destes medicamentos na terapêutica médica veterinária.

PRINCIPAIS AINEs UTILIZADOS EM MEDICINA VETERINÁRIA

Os AINEs apresentam, muitas vezes, estruturas químicas não relacionadas, mas que têm em comum os mesmos mecanismos de ação. Podem ser divididos em dois grandes grupos, os derivados do ácido carboxílico (R-COOH) e os do ácido enólico (R-COH) (Quadro 20.2). Estes medicamentos, além de serem utilizados como anti-inflamatórios, são empregados também com o objetivo de debelar dores, em geral moderadas, febre, artrite, gota, bem como têm aplicação no tratamento tópico de enfermidades dermatológicas e oftalmológicas e em cirurgias abdominais, com o objetivo de reduzir o desenvolvimento de aderências. O paracetamol e a dipirona, apesar de praticamente não apresentarem efeito anti-inflamatório, devem ser inseridos neste grupo, porque o mecanismo de ação é o mesmo dos AINEs (ou seja, por meio da inibição da COX).

A seguir, serão relacionados os principais AINEs na prática da Medicina Veterinária. Os Quadros 20.2 e 20.3 apresentam estes medicamentos nas respectivas dosagens e especialidades farmacêuticas utilizadas em algumas espécies de animais domésticos.

Derivados do ácido carboxílico

Salicilatos

Ácido acetilsalicílico (AAS)

Dentre os AINEs, o ácido acetilsalicílico (AAS) é o anti-inflamatório padrão, portanto será descrito com mais detalhes. Sua descoberta ocorreu no século 18, mais especificamente em 1763, quando o Reverendo Edmund Stone relatou as propriedades antifebris da casca do salgueiro, o *Salix alba*; verificou-se posteriormente que esta árvore continha a salicina, a partir da qual Leroux, em 1829, sintetizou o ácido salicílico. Posteriormente, Hofmann, um pesquisador químico da Bayer, sintetizou, em 1895, o ácido acetilsalicílico, a partir do ácido salicílico. Em 1899, Dreser iniciou o uso do ácido acetilsalicílico na prática médica, e que por décadas permaneceu como medicamento mais utilizado no mundo. Pesquisas acerca do mecanismo de ação do ácido acetilsalicílico na década de 1970, realizadas por Ferreira, Moncada e Vane, na Inglaterra, levaram a equipe a desvendar o mecanismo geral dos AINEs, pesquisa essa agraciada pelo Prêmio Nobel de Medicina no ano de 1982, pois permitiu desvendar o mecanismo de ação geral da maioria dos AINEs utilizados à época.

Em Medicina Veterinária, o ácido salicílico e o salicilato de sódio foram os medicamentos do grupo dos salicilatos mais utilizados no final do século 19; entretanto, o ácido acetilsalicílico logo se tornou o mais aceito, devido ao seu maior potencial terapêutico e menor toxicidade. O ácido acetilsalicílico apresenta propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas, além de também promover a inibição da agregação plaquetária; não possui ação sobre a produção de superóxidos, atuando somente sobre a dor induzida pela liberação de PGs.

O ácido acetilsalicílico é bem absorvido pelo trato gastrintestinal, pois se apresenta na forma não ionizada no estômago. Embora os AINEs encontrem-se, em sua maior parte, ligados às proteínas plasmáticas, o ácido acetilsalicílico constitui uma exceção à regra, pois somente cerca de 50 a 70% deste composto fazem este tipo de ligação. De forma geral, esta classe de substâncias possui características farmacocinéticas distintas nas diferentes espécies animais; enquanto a meia-vida do ácido acetilsalicílico na espécie humana é de cerca de 5 h, no cão este processo leva por volta de 8 h, nos equinos, 1 h e nos gatos, 38 h.

O ácido acetilsalicílico em dose baixa produz ações analgésicas, antipiréticas e antiagregante plaquetária, já causando ações ulcerativas gastrintestinais, sangramentos e reações de hipersensibilidade; doses elevadas, além de inibirem a COX, são capazes de inibir a via da 5-LOX, o que se reflete na ação anti-inflamatória; doses tóxicas podem gerar febre, acidose metabólica, hipoprotrombinemia, bem como falha renal e respiratória, o que resulta em fatalidade.

Recomenda-se sua utilização nos casos de dores leves ou moderadas, devido a lesões ou inflamações de pele, dentes ou sistema musculoesquelético. Em equinos, é recomendado no tratamento de uveítes, na prevenção de trombose, nos casos de doenças naviculares, laminite e doença intravascular disseminada; entretanto, é pouco utilizado com finalidades analgésicas, devido à baixa potência antiálgica nesta espécie animal. O ácido acetilsalicílico tem sido muito utilizado na espécie humana para prevenção de tromboembolismo, devido à inibição da agregação plaquetária; porém altas doses podem produzir quadros de acidose metabólica e, devido ao seu efeito antitrombótico, podem levar ao aumento no tempo de sangramento. Este efeito colateral decorre da acetilação irreversível da COX-1, que não permite a síntese de mais TXA_2. Dessa forma, a ação agregante plaquetária só é retomada após a síntese de novas plaquetas pelo organismo; a plaqueta tem vida de cerca de 8 a 10 dias. Outro fator a ser considerado é que este medicamento, assim como outras substâncias constituídas de grupamentos fenólicos em sua estrutura química merecem atenção especial, principalmente no que diz respeito às dosagens recomendadas para as diferentes espécies animais. Os felinos, por possuírem pequena concentração de glicuroniltransferase, uma enzima que realiza a conjugação do ácido glicurônico presente na biotransfromação do ácido acetilsalicílico e compostos afins, desenvolvem sintomas de intoxicação quando recebem doses preconizadas para terapia humana ou de cães. A sintomatologia apresentada por esta espécie animal caracteriza-se por depressão, anorexia, hemorragia gástrica, vômitos, anemia, hepatite, hiperpneia e febre.

QUADRO 20.2 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs*): grupos farmacológicos e especialidades farmacêuticas.

Derivados do ácido carboxílico	
Ácidos acéticos	Aceclofenaco: Aceflan®, Cecoflan®, Proflam®
	Cetorolaco: Acular®, Toragesic®, Trometamol cetorolaco®
	Diclofenaco: Ana-Flex®, Artren®, Cataflan®, Diclofen®, Flotac®, Still®, Voltaflan®, Voltaflex®, Voltaren®
	Indometacina: Agilisin®, Indocid®, Indocin®
	Sulindaco: Clinoril®[a]
Ácido aminonicotínico	Flunixino meglumina: Aplonal®, [b] Banamine®, [b] Banoxine®, [b] Binixin®, [a,b] Desflan®, [b] Finadyne®, [b] Finoxaline®, [a,b,c] Flumegam®, [b] Flunamine®, [b] Flunixil®, [b] Flunixino®, [b] Meflosyl®, [b] Niglumine®[b]
Ácidos propiônicos	Ibuprofeno: Advil®, Alivium®, Artril®, Doretrin®, Ibuprofeno®, Motrin®, Nuprin®, Spidufen®
	Carprofeno: Carproflan®, [b] Rimadyl®, [b] Zenecarp®[a,b]
	Flurbiprofeno: Ocufen®
	Cetoprofeno: Algiprofen®, Anafen®, [a,b] Artranid®, Ketofan®, [b] Ketofen®, [b] Ketoflex®, [b] Profenid®
	Loxoprofeno sódico: Loxonin®[a]
	Naproxeno: Anaprox®, Equiproxen®, [b] Flanax®, Nafasol®, Naprosyn®, Naxen®, [a] Xenar®[a]
	Vedaprofeno: Quadrisol®[b]
Alcanona	Nabumetona: Relafen®, [a] Relifex®
Fenamatos	Ácido flufenâmico: Mobilisin Composto®[c]
	Ácido meclofenâmico: Arquel®, [b] Meclomen®
	Ácido mefenâmico: Ponstan®, Ponstel®[a]
	Ácido tolfenâmico: Clotan®, Fenamic®, Tolfedine®[a]
	Etofenamato: Bayro gel®
	Floctafenina: Idarac®
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico: AAS®, Ácido acetilsalicílico®, Buferin®, [c] Coristina-D,® Doril®, [c] Melhoral®[c]
	Ácido salicílico: Beldog®, [b, c] Diprosalic®, Ionil®, Sastid®, [c] Salisoap®[c]
	Diflunisal: Dolobid®, [a] Dorbid®
	Salicilato de sódio: Fenil SS®[c]
Derivados do ácido enoico	
Oxicans	Piroxicam: Agrodel Plus®, [b,c] Anartrit®, Feldene®, Inflamene®, Lisedema®, Peralgin®, Piroxene®, Piroxican®
	Tenoxicam: Legil®, Teflan®, Tenoxen®, Tilatil®
	Droxicam: Ombolan®

	Meloxicam: Azicox-2®,[b,c] Flamatec®, Loxiflan®, Maxicam®,[b] Meloxivet®,[b] Metacam®,[b] Movatec®
Pirazolonas	Fenilbutazona: Algess®,[b] Butazonil®, Butazolidina®, Equipalazone®,[b] Phenylarthrite®[b]
	Oxifembutazona: Oxalid®,[a] Tandearil®,[a] Tandrex®,[c] Tandrilax®[c]
	Isopirina: Tomanol®[c]
Sulfonanilida	Nimesulida: Antiflogil®, Nisalgen®, Nisuflan®, Nisulid®, Scaflan®, Scalid®, Sintalgin®
Coxibes	
	Celecoxibe: Celebra®
	Etoricoxibe: Arcoxia®
	Firocoxibe: Previcox®[b]
	Cimicoxibe: Cimalgex®[a,b]
	Deracoxibe: Deramaxx®[a,b]
	Mavacoxibe: Trocoxil®[b]
	Robenacoxibe: Onsior®[a,b]
Inibidores da ciclo-oxigenase com fraca ação anti-inflamatória	
	Paracetamol*(ou acetaminofeno): Acetofen®, Excedrin®,c Naldecon®,c Paracetamol®, Parador®, Tylenol®
	Dipirona*(ou metamizol): Algivet®,[b] Baralgin D-500®,[b] Dipirona®, Novalgina®, Novin®
Outros AINEs	
	DMSO: Dimesol gel®,[b] DM gel®,[b] Ekyflogyl®[b,c]
	Glicosaminoglicanos: Artroglycan®,[b] Condroitina®,[b] Condroton®,[b] Cosequin®, Equistro®, Chondril active®,[b] Osteocart Plus®,[b] Polireumin®

*Embora o paracetamol e a dipirona tenham fraca ação anti-inflamatória, estes medicamentos também foram incluídos. [a]Não comercializado no país. [b]Uso veterinário. [c]Produto em associação com outras substâncias.

QUADRO 20.3 Alguns medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais e suas doses.

Medicamento	Espécie	Dose (mg/kg)
Ácido acetilsalicílico	Cães	10 a 20, oral, SC, IM, IV, a cada 12 h
	Gatos	10, oral, SC, IM, IV, a cada 48 h
	Bovinos	100, oral, dose de ataque; e 30 a cada 12 h
	Equinos	75, oral, dose de ataque; e 25 a cada 12 h
	Suínos	10, oral, a cada 6 h
Ácido meclofenâmico	Cães	1,1 a 2,2, oral, a cada 24 h
	Equinos	2,2, oral, a cada 12 h

Ácido tolfenâmico	Cães	4, oral, a cada 24 h, por 3 a 5 dias
	Gatos	4, oral, 3 a 5 dias
Carprofeno	Cães	2,2, IV, a cada 12 h
	Equinos	0,7, oral, IM, IV
Cetoprofeno	Cães	2, SC, dose de ataque; e 1, oral, a cada 24 h
	Gatos	2, SC, dose de ataque; e 1, oral, a cada 24 h
	Equinos	2,2, IV, a cada 24 h, por 3 a 5 dias
Diclofenaco	Cães	Não recomendado
	Gatos	Não recomendado
	Bovinos	1, SC, IM ou IV, a cada 24 h, por 3 a 5 dias
	Suínos	1, SC, IM ou IV, a cada 24 h, por 3 a 5 dias
Dipirona (ou metamizol)	Cães	28,5, oral, a cada 12 h
	Gatos	28,5, oral, a cada 12 h
	Equinos	5 a 10 g,* SC, IM, IV lentamente, a cada 12 h
DMSO	Cães	0,5 a 1, IV de solução 10 a 20%, a cada 8 h
	Gatos	0,5 a 1, IV de solução 10 a 20%, a cada 8 h
	Equinos	20, oral, a cada 12 h
Fenilbutazona	Cães	10, oral, IV, a cada 12 h
	Gatos	Não recomendado
	Bovinos	10 oral ou 5 IV, cada 48 h; ou 10 a 20 oral (dose de ataque) e 2,5 a 5, oral, a cada 24 h
	Caprinos/ovinos	9, oral ou 5 IV, a cada 48 h
	Equinos	4,4, dose de ataque; e 2,2, oral, IV, a cada 12 h
	Pôneis	2,2, IV, a cada 12 h
	Suínos	4, oral, IV, a cada 24 h
Flunixino meglumina	Cães	0,5 a 1, oral, IM, IV, por até 3 dias
	Gatos	1, oral, por até 7 dias
	Bovinos	2,2, IM, IV, ataque; e 1,1, a cada 24 h
	Equinos	1,1, oral, IM, IV, a cada 24 h, por até 5 dias 0,25, dose antiendotóxica
Glicosaminoglicanos	Cães	20, oral, a cada 24 h

sulfatados	Gatos	20, oral, a cada 24 h
	Equinos	600*, IM, a cada 7 dias, por pelo menos 5 tratamentos
Meloxicam	Cães	0,2, seguido por 0,1, oral, a cada 24 h
	Gatos	0,3 seguido por 0,1, oral, a cada 24 h
Naproxeno	Cães	5, oral, dose de ataque; e 1,5 a 3, a cada 24 h
	Gatos	Não recomendado
	Equinos	5 a 10, oral, a cada 12 h, por até 14 dias
Nimesulida	Cães	0,7, oral, SC, IM, a cada 24 a 48 h
	Gatos	0,7, oral, SC, IM, cada 24 h
Paracetamol (ou acetaminofeno)	Cães	10, a cada 12 h, dose antiendotóxica
	Gatos	Não recomendado
Piroxicam	Cães	0,3, oral, IV, a cada 48 h
	Gatos	Não recomendado
	Equinos	0,3 a 2, a cada 24 h
Vedaprofeno	Cães	0,5, oral, a cada 24 h, por até 30 dias
	Equinos	2, oral (dose inicial), seguido por 1, a cada 48 h

DMSO: dimetil sulfóxido; IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea. *Dose total por animal.

Quando administrado por longos períodos, o ácido acetilsalicílico demonstra ação anticancerígena sobre células tumorais colorretais; este efeito está relacionado à ação pró-apoptótica, que ocorre via estimulação do fator kappa B nuclear (NF-κB), o qual se sabe estar envolvido em processos inflamatórios e autoimunes. Por outro lado, a administração prolongada deste medicamento é desaconselhada em animais que apresentam osteoartrite, pois a COX-1 é importante para manter a homeostase do condrócito; portanto, o uso prolongado deste AINE poderá levar à piora do quadro, devido à degradação articular.

Ácido salicílico

Origina-se a partir da desacetilação do ácido acetilsalicílico, sendo utilizado como substância queratolítica devido aos seus efeitos irritantes. A aplicação por via oral não é indicada, por causa da grande ação irritante sobre a mucosa gástrica.

Diflunisal

Este AINE também está associado a distúrbios do trato gastrintestinal, em virtude da inibição da COX, que ocorre de forma competitiva e reversível. É rapidamente absorvido, alcançando pico plasmático após 2 a 3 h da absorção. É utilizado no alívio de dores leves a moderadas, artrite reumatoide e na osteoartrite, possuindo ação prolongada; entretanto, possui pouca aplicabilidade como antipirético, além de ser fraco inibidor da agregação plaquetária.

Salicilato de sódio

Produz pouca irritação gástrica, devido à sua boa solubilidade; contudo, apesar de ter potencial antipirético

cerca de 1,5 vez maior do que o ácido acetilsalicílico, seu potencial anti-inflamatório é cerca de 4 vezes menor do que deste.

Salsalato

É uma pró-droga que produz menor irritação gástrica e é absorvido mais lentamente pelo trato gastrintestinal que outras formas de ácidos salicílicos.

Ácidos acéticos

Aceclofenaco

Demonstra diminuir os níveis de PGE_2 no fluido sinovial, sendo indicado, em seres humanos, para aliviar dores relacionadas à artrite reumatoide e à osteoartrite. Sua biotransformação gera o diclofenaco, motivo pelo qual este medicamento é considerado uma pró-droga, estando sua ação farmacológica relacionada à geração do metabólito.

Diclofenaco

Anti-inflamatório de ação equipotente sobre a COX-1 e a COX-2. Possui alta potência anti-inflamatória e analgésica, sendo esses efeitos semelhantes àqueles dos "coxibes", grupo de AINEs que agem como inibidores seletivos da COX-2. É menos ulcerogênico que o ácido acetilsalicílico e a indometacina nas doses anti-inflamatórias. Experimentalmente, demonstrou ser eficaz quando utilizado no tratamento de miosites e artrite não infecciosa em bovinos e bubalinos, na dose de 1 mg/kg. O diclofenaco também tem demonstrado ação condroprotetora, porém seu uso em cães tem sido restrito, devido ao desenvolvimento de sérios efeitos colaterais, principalmente os relacionados com sangramentos gástricos.

Nitrofenaco

Substância derivada do diclofenaco; tem demonstrado possuir menor ação ulcerogênica do que seu predecessor, sem que se verifiquem diferenças na atividade inibitória sobre a COX ou no potencial anti-inflamatório.

Eltenaco

Indicado para uso em equinos. Assim, nesta espécie animal tem se mostrado eficaz no alívio de dores relacionadas com a claudicação (aguda e crônica), por períodos de até 24 h.

Etodolaco

Utilizado no tratamento da dor e da osteoartrite em cães. Os efeitos colaterais estão relacionados à ocorrência de perda de peso, diarreia ou fezes sanguinolentas e hipoproteinemia. Existe relato de ocorrência de queratoconjuntivite seca; portanto, médicos-veterinários deverão estar atentos à presença de blefaroespasmo, hiperemia conjuntival, além de descargas oculares mucoides.

Felbinaco

AINE de aplicação local, em forma de gel, tendo se mostrado promissor na sua ação antiedematosa. Vem sendo avaliado quanto ao seu potencial anti-inflamatório.

Indometacina

Potente anti-inflamatório, que possui cerca de mais de 1.000 vezes a potência anti-inflamatória, e 20 vezes a atividade antipirética da fenilbutazona; porém, devido aos efeitos colaterais graves relacionados com sua ação inibitória da COX-1, não é indicado como analgésico e antipirético de rotina; tem se mostrado muito tóxico para cães por ter maior ação ulcerogênica do que as outras substâncias da mesma classe, além de também estar relacionada com diarreias e discrasias sanguíneas, devido ao fato de realizar extensa reciclagem êntero-hepática nesta espécie animal. Não se recomenda a indometacina em doenças condrodegenerativas, para nenhuma espécie animal, uma vez que estudos revelam que há piora deste quadro, devido ao aumento da

degradação articular. Em equinos, não se deve utilizar a indometacina devido aos efeitos colaterais caracterizados por manifestações neurológicas (ataxia e paresia). Ante a grande ação anti-inflamatória apresentada pela indometacina, vários derivados desta substância foram sintetizados com o objetivo de obter compostos com alto potencial anti-inflamatório, porém pouco relacionados com os efeitos colaterais. Uma destas associações é a indometacina-cobre, que tem demonstrado produzir menor vasoconstrição, hipoxia e necrose, por não atuar inibindo as prostaciclinas. Produz ação estimulatória sobre NF-κB, apresentando, portanto, potencial anticancerígeno.

Sulindaco

Esta substância foi o primeiro derivado da indometacina avaliado quanto a sua eficácia clínica. É uma pró-droga, ou seja, atua em função de seu metabólito, na forma sulfóxido, o que lhe confere um longo tempo de atuação. Esta substância também é capaz de inibir a aldose redutase no cristalino, o que pode ser benéfico no caso de cataratas desenvolvidas em função de diabetes. Também possui potencial anticancerígeno por sua ação estimulatória sobre NF-κB.

Oxindanaco

Inibidor seletivo da COX, apresenta propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias.

Tolmetina

Substância rapidamente absorvida após administração oral, por volta de 30 a 60 min; entretanto, a meia-vida deste anti-inflamatório é bem curta, cerca de 75 min na espécie humana. Esta substância tem-se mostrado mais segura que os derivados do ácido propiônico (ibuprofeno, cetoprofeno etc.), quando avaliados em diferentes modelos experimentais em animais; no entanto, não existem dados consistentes a respeito de seu uso, tanto na clínica de pequenos quanto de grandes animais. É indicada para o tratamento de artrite reumatoide e osteoartrite.

Ácidos propiônicos

Ibuprofeno

Foi a primeira substância do grupo do ácido propiônico a ser desenvolvida e avaliada clinicamente. Em geral, esta classe de anti-inflamatório apresenta propriedades farmacológicas melhores do que as obtidas com a utilização dos derivados do ácido acético. Inibe a COX-1 e a COX-2, além de também inibir a ativação e a agregação de neutrófilos, a geração de radicais livres e a liberação de enzimas lisossomais. Em processos inflamatórios agudos, o ibuprofeno demonstra potência semelhante à fenilbutazona, porém esta característica não ocorre nos processos crônicos. É utilizado no tratamento de infecções de bovinos, principalmente aquelas relacionadas com choques endotóxicos e mastites, e no alívio de dores associadas a processos inflamatórios e adesões pós-cirúrgicas. Não é indicado para uso em pequenos animais, já que possui baixa margem de segurança, devido à longa meia-vida da substância, mesmo em doses terapêuticas, que pode desencadear problemas gastrintestinais e nefrotoxicidade. Recomenda-se que a administração seja realizada por via oral, mas também existem no mercado formulações para uso humano, em forma de gel. Este anti-inflamatório também não é indicado para o tratamento de osteoartroses.

Flurbiprofeno

É utilizado no tratamento de processos inflamatórios de origem oftálmica, tais como cataratas e glaucomas, e em processos dolorosos, embora quase não iniba o edema inflamatório. Recomenda-se que a administração seja por via tópica. Este composto é potencialmente fetotóxico; portanto, não se indica o uso do flurbiprofeno durante a prenhez. Casos graves de intoxicação com óbitos foram registrados, principalmente em gatos.

Suprofeno

É uma potente substância de ação analgésica, anti-inflamatória e estabilizadora de membranas, possuindo potência semelhante ao flurbiprofeno e, da mesma maneira que este, tem indicação no tratamento de

inflamações oculares.

Naproxeno

Este medicamento é indicado para uso em Medicina Veterinária, possuindo propriedades antipiréticas, com ações analgésicas e anti-inflamatórias particularmente potentes; possui como característica valores de doses anti-inflamatórias muito semelhantes às analgésicas. É muito utilizado em equinos, com larga margem de segurança, sendo mais indicado para o tratamento de miosites que a fenilbutazona. Em equinos e suínos, confere meia-vida de cerca de 5 a 6 h. É menos ulcerogênico que o ácido acetilsalicílico e a indometacina nas doses anti-inflamatórias, porém foram observados efeitos colaterais graves em cães, em especial os da raça Beagle e Mongrel. Este fato pode estar relacionado com a meia-vida do anti-inflamatório – que realiza reciclagem êntero-hepática –, cuja duração de 35 a 74 h (dependendo da raça de cão) é longa, quando comparada com a meia-vida de outros AINEs do grupo do ácido carboxílico. Sua utilização em cães deve ser realizada com cautela, recomendando-se a administração da suspensão comercial, pois facilita o cálculo da dose por via oral. Aparentemente também está relacionada com desenvolvimento de fotossensibilização, formação de radicais livres e piora de quadros condrodegenerativos.

Carprofeno

É utilizado principalmente em cães e equinos para obtenção de efeitos analgésicos (inclusive pré-cirurgicamente), e em cães é também indicado para o tratamento de osteoartrites, inclusive alguns autores advogam que o carprofeno possua efeito condroprotetor. Ainda em cães, estudos mostram que esse anti-inflamatório é o mais seguro no que se refere aos efeitos indesejáveis sobre o trato gastrintestinal, sendo esta segurança relacionada nesta espécie a maior seletividade (afinidade) do caprofeno à COX-2 do que sobre a COX-1. Na Grã-Bretanha, este anti-inflamatório tem aprovação para ser utilizado em gatos, para os quais são amplamente empregados para promover analgesia peroperatória. A meia-vida deste composto em cães é de cerca de 8 a 12 h, em gatos em torno de 20 h, em equinos cerca de 22 h e em bovinos por volta de 30 h. O carprofeno possui ação antiedematosa e analgésica, embora tenha fraca ação no que se refere à inibição enzimática (cerca de 70 vezes menor do que a indometacina), o que indica que sua ação não ocorra somente devido à inibição de PG; consequentemente, apresenta menores efeitos colaterais no trato gastrintestinal. Apresenta-se como um dos AINEs mais seguros, e, em dose única, parece ser também bastante efetivo para utilização em gatos, embora nestes tenham sido relatados a ocorrência de toxicidade gastrintestinal, quando administrado de modo prolongado, por via oral. Também tem sido verificado que este medicamento pode produzir alterações hepáticas e renais, no entanto, são de ocorrência rara e descritas somente quando do uso crônico.

Cetoprofeno

É classificado como um inibidor de dupla ação, atuando tanto sobre a COX quanto sobre a LOX, levando ao bloqueio das respostas inflamatórias celulares e vasculares. Esta substância é capaz de antagonizar a ação da bradicinina e exerce ação estabilizadora de membranas. Pode ser tão potente quanto a indometacina em modelos animais, no que diz respeito à atividade anti-inflamatória; entretanto, também se assemelha a esta nos efeitos colaterais. Tem-se mostrado um pouco menos ulcerogênico que o flunixino e a fenilbutazona, porém seu uso não deverá ultrapassar mais de 5 dias consecutivos. Atua rapidamente na obtenção de analgesia e redução do edema, sendo cerca de 50 a 100 vezes mais potente como analgésico que a fenilbutazona; experimentalmente não mostrou ser eficaz no tratamento de edemas cerebrais em gatos. É aprovado para utilização em equinos, para alívio de inflamações e dores relacionadas com problemas musculoesqueléticos e nos casos de cólica, devendo ser administrado por via intravenosa; como é um composto de curta duração, têm sido desenvolvidas formulações de liberação lenta. É uma substância bem tolerada nesta espécie animal. Como este composto tem apresentado pouca ação degenerativa sobre as cartilagens, tem sido indicado para uso neste tipo de patologia. O cetoprofeno é outro exemplo de AINE que vem sendo formulado conjuntamente com óxido nítrico, com o objetivo de diminuir os efeitos colaterais normalmente associados a este anti-inflamatório.

Fenoprofeno

É uma substância estruturalmente semelhante ao cetoprofeno, porém não tão potente. Quando comparado ao ácido acetilsalicílico, demonstra ser 60 vezes superior na sua ação anti-inflamatória, tendo efeitos colaterais menos intensos. A administração de fenoprofeno em doses intermediárias tem demonstrado efeitos analgésicos e antipiréticos. Este anti-inflamatório vem sendo indicado principalmente para o tratamento de artrite reumatoide e osteoartrite, além do combate a dores entre leves e moderadas.

Vedaprofeno

É um anti-inflamatório não esteroide, usado em cães e equinos, com propriedades anti-inflamatória, analgésica e antipirética. É utilizado em ambas espécies, principalmente para o controle de distúrbios musculoesqueléticos e para lesões de tecidos moles. Os principais efeitos colaterais estão relacionados com ulcerações gastrintestinais. Em cães, se têm observado também redução do apetite e letargia. Deve-se evitar o uso do vedaprofeno em animais com desidratação, hipovolêmicos e com hipotensão, já que o aumento de risco deste medicamento promove toxicidade renal.

Ácido aminonicotínico

Flunixino meglumina

É uma substância aprovada para uso veterinário pela Food and Drug Administration (FDA), podendo ser administrada por via oral ou na forma injetável; apresenta grande ação analgésica e anti-inflamatória em cavalos, sendo o AINE de escolha nos casos de cólica e distúrbios musculoesqueléticos; nestas situações, esta substância se revela, muitas vezes, tão eficaz que poderá dar a falsa sensação de recuperação do animal. Tal fato é relevante no caso do tratamento do estado de choque endotóxico, quando então deve ser utilizada com cautela, e somente no início da terapia. No caso de endotoxemia ou dores de origem desconhecida, a dose preconizada deve ser diminuída para um quarto daquela utilizada no tratamento de processos inflamatórios; este procedimento permite a inibição da produção de eicosanoides, sem mascarar todos os sintomas clínicos. A utilização de AINE nos casos de choque endotóxico é explicada por promover a diminuição dos níveis de eicosanoides, tais como a PGI_2 e o TXA_2, responsáveis por algumas das alterações cardiovasculares e metabólicas presentes nesta enfermidade. Com relação à ação anti-inflamatória, o flunixino tem demonstrado ser cerca de 4 vezes mais potente que a fenilbutazona, com meia-vida de 4 h em cães, cerca de 3 h em gatos, 2 h em equinos e 4 a 8 h em bovinos. A duração da ação farmacológica tem demonstrado ser maior do que a esperada partindo-se de sua meia-vida e provavelmente se deve ao acúmulo da substância no foco inflamatório. O flunixino meglumina demonstra bons resultados com relação às inflamações oculares. É indicado na terapia de afecções pulmonares como a pneumonia e quando ocorre endotoxemia, em associação com antimicrobianos, aumentando, nesses casos, a sobrevida, principalmente de bezerros doentes. Nesta espécie animal também é indicado no tratamento de mastites por *E. coli*, gastrenterites, reações anafiláticas e artropatias.

Já foram relatados casos de toxicidade renal aguda em cães que receberam doses terapêuticas, o que demonstra a baixa margem de segurança; nesta espécie animal, o flunixino não deve ser administrado quando o paciente estiver inconsciente, para obtenção de efeitos analgésicos, ou se o animal estiver em recuperação cirúrgica, pois pode causar falha renal em pacientes com diminuição de pressão sanguínea. Em gatos, o flunixino parece estimular indução enzimática, devido à ocorrência de tolerância. Não deve ser administrado junto com alimentos, quando se utiliza a via oral, e, aparentemente, não se mostra tão efetivo como analgésico quando administrado por via intravenosa, podendo mesmo, por esta via, levar a efeitos tóxicos, como ataxia e incoordenação. Aparentemente, parte da ação anti-inflamatória deste AINE se deve à sua ação estimulatória da NF- B, e não somente da inibição da via da COX.

Fenamatos

Ácido mefenâmico

Foi uma das primeiras substâncias deste grupo testadas com relação à eficácia clínica. O grupo dos fenamatos é um dos mais utilizados na terapia de bovinos. Exerce ação analgésica e antipirética, mas demonstra metade da potência anti-inflamatória da fenilbutazona. Porém, alguns dados sugerem que esta substância se relaciona

com problemas de infertilidade e reações cutâneas. Também tem demonstrado causar toxicidade ocasional em gatos.

Ácido meclofenâmico

Tem uso aprovado em Medicina Veterinária. Apresenta ação analgésica, antipirética e anti-inflamatória, sendo a ação analgésica mais potente que a da fenilbutazona. Tem sido utilizado em cavalos há, aproximadamente 40 anos, no tratamento de claudicação aguda e crônica e outros problemas musculoesqueléticos crônicos, além de também ser indicado no tratamento de doenças osteoartríticas (agudas e crônicas); entretanto, os pôneis não absorvem bem este anti-inflamatório quando administrado por via oral. É um inibidor irreversível da COX-1 e da COX-2 e também atua fracamente sobre a 5-LOX; entretanto, aumenta a geração de superóxidos, o que pode aumentar os danos teciduais durante processos inflamatórios. Possui ainda a desvantagem de levar um tempo longo (2 a 4 dias) para o início dos efeitos anti-inflamatórios após a primeira administração, o que o desqualifica nas terapias analgésicas. Não é considerado AINE de primeira escolha por causa dos efeitos colaterais produzidos.

Ácido flufenâmico

Tem efeito anti-inflamatório mais potente que o ácido mefenâmico; contudo, apresenta como desvantagem o aparecimento de episódios diarreicos.

Ácido tolfenâmico

É um medicamento estruturalmente relacionado com o ácido mefenâmico, tendo maior potência anti-inflamatória que este e a fenilbutazona. Com relação à ação analgésica, é tão potente quanto o ácido mefenâmico e o diclofenaco. Seu mecanismo de ação parece estar relacionado com a inibição tanto da COX como da 5-LOX. É uma substância que tem sido utilizada na clínica de equinos para o tratamento de problemas inflamatórios de origem musculoesquelética. Também vem sendo utilizado em cães e gatos, particularmente no tratamento da dor, aguda ou crônica, e/ou do processo inflamatório. Este medicamento é aprovado para uso em bovinos, na Europa. Relata-se que o uso intravenoso não é recomendado devido a efeitos colaterais de ordem nervosa (síndrome excitatória). Devido ao seu efeito antitromboxano, não se recomenda o uso deste anti-inflamatório pericirurgicamente.

Etofenamato

Apresenta ação analgésica e anti-inflamatória, penetra rapidamente na pele, quando administrado por via tópica, aliviando dores reumáticas e musculares.

Floctafenina

É utilizada como analgésico para o tratamento de dor leve e moderada, tanto aguda como crônica. A biotransformação hepática desta substância origina o ácido floctafênico e pode acarretar os mesmos efeitos colaterais do ácido mefenâmico. Não existem dados consistentes sobre o uso deste medicamento nas diferentes espécies animais.

Alcanona

Nabumetona

Tem mostrado efeitos anti-inflamatório, antipirético e analgésico; é desprovida de efeitos colaterais no trato gastrintestinal e no rim. Por si só tem pouca ação anti-COX, sendo considerada uma pró-droga, porque somente quando é convertida a ácido 6 metoxi-2-naftilacético, por meio da biotransformação hepática, é potente inibidor da COX-2.

Derivados do ácido enólico

Pirazolonas

Fenilbutazona

Foi primeiramente sintetizada por Stenzl em 1946, e pode ser gerada a partir da lise da fenacetina. Esta substância tem sido utilizada em equinos desde o começo da década de 1950, principalmente nas inflamações ósseas e de articulação, assim como claudicações (preferido ao flunixino), cólicas agudas causadas por endotoxemia e afecções de tecidos moles, devido a sua eficácia e baixo custo; entretanto, oferece pouca margem de segurança nesta espécie animal. Em cães também tem muita aplicação em distúrbios dolorosos, como espasmos musculares devido a anormalidades de discos vertebrais, espondilite anquilosante, osteoartrite e artrites reumáticas. Entretanto, experimentalmente verificou-se que a fenilbutazona é capaz de diminuir a síntese de glicosaminoglicanos em cultura de células, o que pode sugerir uma ação condrodegenerativa. Durante a biotransformação, a fenilbutazona origina dois metabólitos: a oxifembutazona e a hidroxifenilbutazona, sendo a primeira um metabólito farmacologicamente ativo. Juntos, estes metabólitos correspondem a cerca de 25% do total de medicamento administrado no organismo. A oxifembutazona também tem a propriedade de inibir a taxa de metabolização da fenilbutazona, o que ocasiona o aumento da meia-vida desta substância no plasma. Enquanto a meia-vida deste composto em cães e equinos varia de 3 a 8 h, chega a 37 h em bovinos. Em equinos, a duração dos efeitos farmacológicos é de cerca de 8 a 12 h. Esta substância tem a propriedade de diminuir a produção de superóxidos (ação antioxidante), sendo também um inibidor irreversível da COX. A fenilbutazona realiza uma extensa ligação com as proteínas; este fato retarda a absorção do AINE, que, quando ingerido, em vez de ter uma absorção preferencial no estômago, a tem nas porções de intestino delgado e grosso, levando a ulcerações, principalmente em equinos; esta propriedade também desfavorece sua aplicação intramuscular, já que o medicamento se liga à proteína muscular, retardando sua absorção, além de promover dor local. Não deve ser administrado perivascularmente, sob pena de causar flebites e necroses. A fenilbutazona, embora seja muito potente, seu uso contínuo vem sendo associado a distúrbios do trato gastrintestinal, discrasias sanguíneas (agranulocitose e anemia aplástica), hepatotoxicidade e nefropatias em cães. Também tem a capacidade de aumentar a reabsorção de sódio e cloretos, o que a contraindica para pacientes com problemas renais, hepáticos e cardíacos. O uso deste anti-inflamatório em felinos deve ser feito com muita cautela, pois há grande número de relatos de intoxicação nestes animais. Os pôneis não absorvem bem este tipo de substância quando administrada por via oral.

Isopirina

Apresenta alta atividade antipirética, anti-inflamatória e analgésica, sendo bem absorvida por via parenteral. A toxicidade aguda deste composto é menor do que a das outras substâncias da classe das pirazolonas. Quando administrada junto com a fenilbutazona, tem a propriedade de aumentar a meia-vida desta.

Monofenilbutazona

Derivado da fenilbutazona, apresenta menores efeitos tóxicos que a sua precursora. Após biotransformada, origina a oxifembutazona. Vem sendo empregada em bovinos, equinos e cães.

Oxifembutazona

Esta substância é obtida a partir da fenilbutazona e produz menos irritação gástrica que seu precursor. Possui as mesmas indicações e posologia que a fenilbutazona; entretanto, diversamente do seu precursor, inibe a COX de forma reversível.

Oxicans

Piroxicam

É bem absorvido por via oral, podendo ser administrado tanto por via sistêmica como topicamente, não correndo o risco de se acumular no organismo de indivíduos idosos ou com insuficiência renal. Os componentes do grupo dos oxicans apresentam em comum o longo período da ação anti-inflamatória, podendo ser administrados apenas 1 vez/dia.O piroxicam tem a propriedade de inibir a formação de superóxidos, além de impedir ativação e agregação de neutrófilos e liberação de enzimas lisossomais. Aparentemente, produz ação analgésica satisfatória em cães. Tem mostrado ação antitumoral em cães, em alguns tipos de cânceres de bexiga urinária, carcinomas de cavidade oral e de pele, sobretudo, quando combinado com quimioterápicos tradicionais. Entretanto, o piroxicam tem sido relacionado com o surgimento de efeitos colaterais mesmo quando

administrado nas doses terapêuticas preconizadas; não se recomenda sua administração a felinos.

Meloxicam

É um potente inibidor de TX e PG, com excelentes propriedades antipirética e analgésica, sendo usado para o tratamento de afecções musculoesqueléticas (osteoartrites), bem como pré-cirurgicamente. É considerado inibidor preferencial da COX-2. Enquanto em cães a meia-vida do composto é de cerca de 12 a 36 h, em equinos é de aproximadamente 3 h, em suínos de 4 h e em bovinos de cerca de 13 h. Há estudos que mostram efeito benéfico do seu uso, em felinos, nos casos de cirurgia ortopédica, porém a aplicação prolongada deste medicamento é desaconselhada nesta espécie animal, por seus efeitos tóxicos; portanto, se o uso for por período longo nesta espécie, deve ser empregado em baixas doses. Pode causar vômito, diarreia e inapetência em alguns animais, mas em doses altas relata-se ocorrência de hepatotoxicidade, perfuração de úlcera duodenal, com consequente peritonite e morte. Este medicamento vem também sendo empregado em suínos, principalmente para o tratamento de mastite-metrite e agalaxia, e em equinos, para o tratamento de dor e inflamação associado com cirurgias.

Tenoxicam

Com a administração do medicamento, obtém-se uma rápida analgesia, por cerca de 1 a 2 h, sendo sua meia-vida no homem de cerca de 40 a 100 h. É bem tolerado quando aplicado localmente ou sistemicamente.

Droxicam

Pró-droga; apresenta atividade anti-inflamatória, antipirética e analgésica, registrando-se casos de hipersensibilidade, além de problemas de aumento de acidez estomacal.

Sulfonanilida

Nimesulida

Sua ação farmacológica decorre de sua inibição preferencial da COX-2. Tem sido indicada para utilização em cães e gatos, com administração por via oral ou intravenosa. Atua de forma inibitória sobre as metaloproteinases, sendo indicada para o tratamento de processos osteoartríticos; entretanto, alguns autores citam estar mais relacionada a hepatopatias do que outros AINEs.

Coxibes

O termo **coxibes** é empregado referindo-se aos AINEs inibidores seletivos da COX-2; esses anti-inflamatórios também apresentam ações analgésicas e antitérmicas; sua comercialização embasou-se, a princípio, no menor potencial ulcerogênico e nefrotóxico em relação aos outros grupos de anti-inflamatórios que inibem indistintamente as várias isoformas da COX. Entretanto, estudos demonstram que a COX-2 não está relacionada apenas à ocorrência das ações inflamatórias, mas também à função fisiológica sobre o parênquima renal, e que sua inibição neste nível pode levar a danos renais, de forma que somente seria interessante a prescrição destes medicamentos em pacientes em que se desejasse evitar lesões de ordem gastrintestinal, caso contrário, a relação custo × benefício da utilização de AINE clássicos ainda se mostraria mais vantajosa. Recomenda-se que o tratamento das inflamações na Medicina Veterinária seja inicialmente realizado com AINEs convencionais, já aprovados para uso na espécie animal que se pretenda tratar, e de ação farmacológica consagrada pelo uso e que só realizem a troca por outros recentemente lançados caso o primeiro se mostre pouco eficaz ou se houver efeitos tóxicos pronunciados. Para exemplificar, registre-se que, em humanos, não existe lógica em recomendar a utilização de inibidores seletivos da COX-2 para pacientes que já recebam, concomitantemente, outros medicamentos inibidores inespecíficos de COX, como o ácido acetilsalicílico (frequentemente utilizado na prevenção do tromboembolismo). Várias pesquisas também têm relacionado os coxibes ao aumento da incidência de infarto do miocárdio em humanos, devido à ação pró-trombótica deste grupo de medicamentos. De fato, sabe-se que um dos efeitos cardioprotetores do ácido acetilsalicílico se deve justamente à supressão permanente da formação de TXs pelas plaquetas; entretanto, os coxibes, ao contrário, inibem seletivamente a PGI_2 (prostaglandina de ação cardioprotetora, devido à sua ação inibitória sobre a

agregação plaquetária), mas não o TXA_2, podendo acarretar, portanto, em infarto do miocárdio. Este fato ocasionou a retirada de princípios ativos importantes do mercado, como o rofecoxibe (Vioxx®), e tem mantido outros coxibes em observação. Além disso, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), órgão ligado ao Ministério da Saúde e que registra medicamentos de uso humano, determina que esse grupo de medicamentos deve ser enquadrado na lista C1, ou seja, para a prescrição deste grupo de anti-inflamatório há necessidade de receita de controle especial, em duas vias (para detalhes, veja *Capítulo 2*).

Os efeitos farmacológicos e tóxicos nos animais ainda estão sendo avaliados, mas aparentemente, cães são menos sensíveis aos efeitos pró-trombóticos dos coxibes que os felinos. Muitas vezes, ações farmacológicas demonstradas em cães e roedores não são comprovadas em humanos, bem como efeitos tóxicos verificados em humanos não o são nestas espécies animais, isto porque estudos vêm mostrando que os coxibes parecem atuar de maneira distinta da dos humanos no que se refere à especificidade sobre as diferentes isoformas da COX nas diferentes espécies animais, o que demonstra que ainda falta muito para que se estabeleçam as reais condições de uso seguro das mesmas, seja na Medicina Humana, seja na Medicina Veterinária. Adenomas e adenocarcinomas de cólon mostram uma expressão desproporcionalmente aumentada dos níveis de COX-2, quando comparados com células de tecidos normais, o que pode indicar o potencial terapêutico antitumoral dos inibidores preferenciais de COX-2. Por exemplo, os tumores colorretais e os pólipos, em cães, os carcinomas de bexiga urinária e o osteossarcoma canino mostram a atuação regulatória da COX-2. Clinicamente, não se recomenda a utilização conjunta de coxibes com outros anti-inflamatórios, sejam eles esteroidais ou não esteroidais, devido ao grande aumento na gravidade dos efeitos colaterais.

Celecoxibe

Composto baseado no 1,5-diaril pirazol, sendo 375 vezes mais seletivo para a COX-2 que para a COX-1. Este produto não tem atuação sobre o TX sérico ou sobre as plaquetas.

Deracoxibe

Tem sido utilizado no tratamento de osteoartrite em cães, porém, diminui as concentrações de líquido sinovial e de PGE_2 sanguínea. Efeitos colaterais estão relacionados com a ocorrência de vômito, diarreia e hematoquezia; altas doses podem causar danos renais.

Etoricoxibe

Apresenta alta ação inibitória de COX-2, tendo ação farmacológica comparável ao diclofenaco no alívio de dor na osteoartrite de seres humanos.

Firocoxibe

Atua no controle da dor e da inflamação associada a osteoartrite em cães e equinos, particularmente para a osteoartrite crônica. O firocoxibe é aprovado para o controle da dor e inflamação por até 14 dias. Efeitos colaterais leves estão associados à ocorrência de vômito, diarreia e inapetência. Filhotes menores de 7 meses são sensíveis a altas doses deste medicamento, podendo, mesmo, ir à óbito. Nestes casos, altas doses foram relacionadas a alterações periporta gordurosas hepáticas, úlceras duodenais e edemas pancreáticos.

Mavacoxibe

Indicado para afecções articulares degenerativas de cães, quando o tratamento for superior a 1 mês. A vantagem do emprego deste anti-inflamatório é a possibilidade de administração a cada 14 dias, devendo ser usado por até 7 doses consecutivas. É indicado para uso em cães.

Parecoxibe

É uma pró-droga. Dele, após biotransformação, origina-se o valdecoxibe. Devido à insuficiência de dados, não se recomenda o emprego nas diferentes espécies animais.

Robenacoxibe

De uso veterinário aprovado, nos EUA e na Europa, para uso exclusivo em gatos. Tem indicação para uso no tratamento da inflamação e dor aguda (de curta duração) associada a problemas musculoesqueléticos, bem como na dor e inflamação associadas à cirurgia ortopédica ou dos tecidos moles (como, por exemplo, na castração).

Inibidores da ciclo-oxigenase com fraca ação anti-inflamatória

São representantes desse grupo o paracetamol e a dipirona.

Paracetamol

A utilização do paracetamol (também conhecido como acetaminofeno) na prática médica humana iniciou-se em 1893; contudo, sua utilização em larga escala só se deu cerca de 50 anos depois. Nas décadas de 1960 a 1970, este medicamento foi amplamente utilizado, tanto em seres humanos como em animais. Os paraminofenóis se caracterizam por possuir alto pKa e baixo grau de ligação com proteínas plasmáticas, o que lhes confere características farmacodinâmicas distintas daquelas obtidas na administração dos AINEs. Sua ação farmacológica é importante pelo efeito analgésico e antipirético; porém, este composto possui baixa potência anti-inflamatória. Embora ainda não esteja completamente elucidado e havendo ainda muita controvérsia na literatura, propõe-se que os efeitos antipirético e analgésico do paracetamol sejam devidos à sua atuação inibitória sobre a COX-2 cerebral. Supõe-se que o paracetamol perca sua capacidade de inibir a COX em concentrações altas de peróxidos, as quais estão presentes quando há o processo inflamatório; portanto, presume-se que isso seja a causa da ausência do efeito anti-inflamatório. Há controvérsia também sobre a ação inibitória seletiva do paracetamol sobre um terceiro tipo de enzima cliclo-oxigenase, a COX-3 cerebral, que para alguns autores seria uma isoforma da COX-2; além disto, alguns autores defendem a existência desta enzima em cães, nos quais foi descrito o estudo inicial, mas não em seres humanos.

Devido ao uso incorreto em animais, não se levando em conta as diferenças na biotransformação entre as espécies, vários casos de intoxicação foram relatados. Nos EUA, o paracetamol está relacionado com 50% dos casos de intoxicação de animais por AINE. A produção de metabólitos inativos do paracetamol se faz por meio da conjugação deste produto com glicuronídios e sulfatos durante o processo de biotransformação hepática; entretanto, quando ocorre a saturação deste sistema, o excesso de paracetamol passa então a ser biotransformado pelo sistema P-450, o que gera subprodutos hepatotóxicos, que levam à necrose hepática aguda. Com relação aos efeitos colaterais, os felinos são especialmente sensíveis à ação do paracetamol, pois esta espécie animal não realiza bem a conjugação pela glicuronil-transferase, enzima hepática necessária para a correta eliminação deste anti-inflamatório; portanto, não se indica para este animal a administração da substância. Os gatos intoxicados apresentam inicialmente mucosa de coloração azulada, salivação e vômitos, que se iniciam nas primeiras 4 h de exposição. Também se observam depressão, anorexia e edema facial (após cerca de 3 dias); casos graves levam a um quadro de coma e morte. A intoxicação de cães também tem sido relatada, porém associada a doses muito maiores do que as observadas em gatos. Em cães tem-se descrito necrose hepática, além de metemoglobinemia. O consumo de grandes quantidades de paracetamol pode produzir vômitos, o que, nestes casos, ajuda a diminuir a gravidade dos sintomas. Animais que estejam em terapia medicamentosa com paracetamol poderão receber concomitantemente metionina, pois este aminoácido ajuda a manter os níveis de glutationa hepática necessários. A administração de acetilcisteína é utilizada como antídoto específico na intoxicação por paracetamol por auxiliar na biotransformação hepática (por fornecer fonte de glicuronídios) e acelerar sua excreção. Na prática clínica, intoxicações recentes também podem ser tratadas com carvão ativado por via oral, o que diminui a absorção do paracetamol pelo trato gastrintestinal. Devido às propriedades adsorventes do carvão, a acetilcisteína deve ser administrada em separado, já que também poderia ser adsorvida por ele.

Dipirona

Também conhecida como metamizol, embora classificada como um ácido enólico, será descrita separadamente deste grupo, pois confere fraca ação anti-inflamatória, apesar das propriedades antipirética e analgésica. É eficaz no alívio de dores leves e moderadas, e também das dores viscerais; porém, a dipirona apresenta efeito de curta duração, pois é rapidamente biotransformada a compostos relacionados à pirazolona. Em cães, a meia-

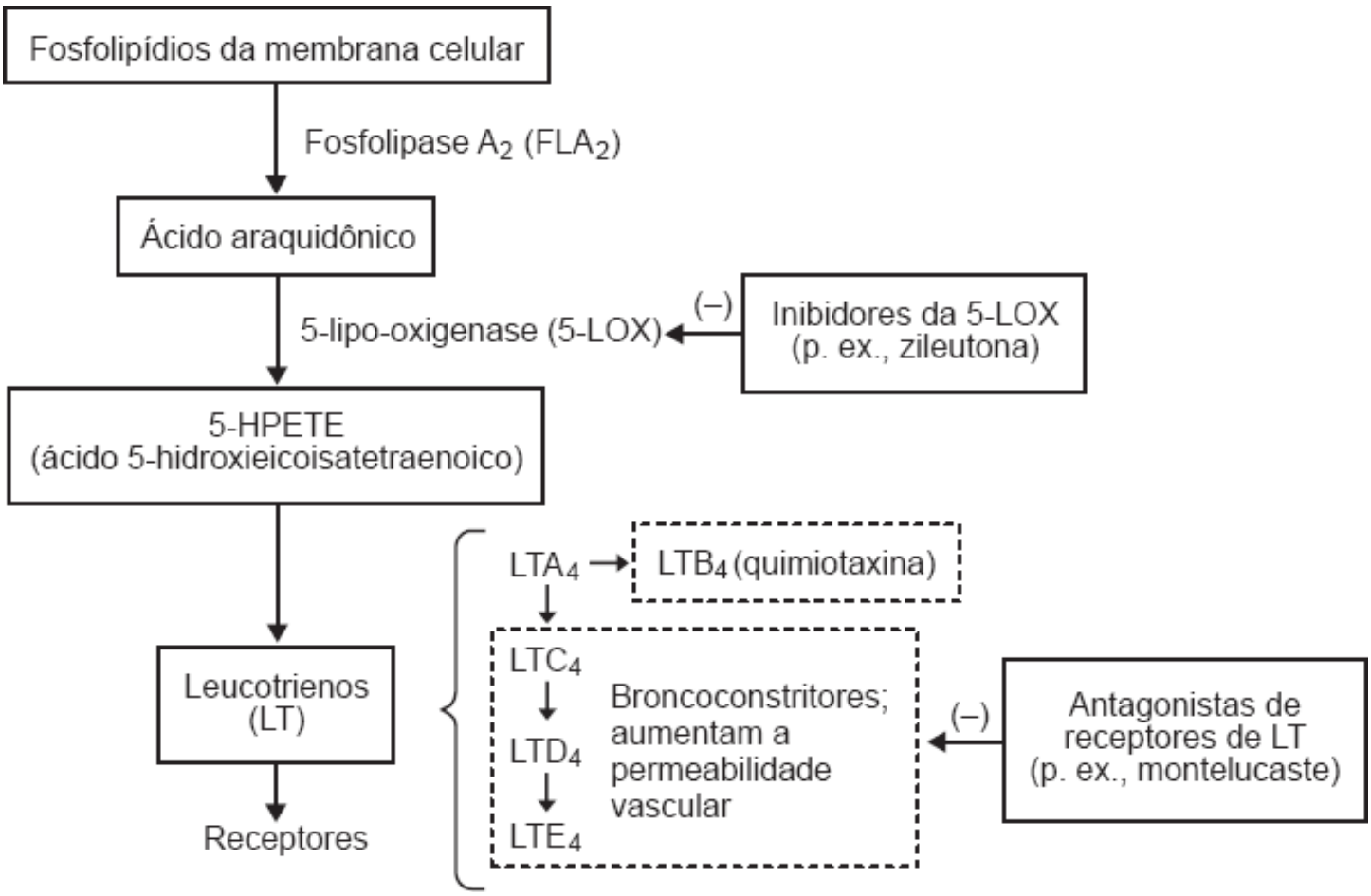
vida deste composto é de cerca de 5 a 6 h; nesta espécie animal, esta substância é utilizada como antipirético e analgésico. Em equinos tem sido empregada em associação com antiespasmódicos (o que lhe confere efeito sinérgico) para o tratamento de cólicas, com a vantagem de poder ser administrada com certa frequência sem que se observem maiores efeitos colaterais. A dipirona é bem absorvida por via sistêmica; todavia, pode causar choque anafilático quando administrada por via intravenosa em indivíduos hipersensíveis. Como a aplicação intramuscular do medicamento aumenta o risco de reações locais e de formação de abscessos, esta via deve ser evitada. Não pode ser utilizada em animais destinados a consumo humano, e não é mais comercializada nos EUA, porém o é na Europa.

Inibidores da enzima 5-LOX e antagonistas de receptores de LOX

Atualmente, vários são os medicamentos antagonistas de receptores de LT (*cysteinyl leukotriene receptor 1* – $CysLT_1$) analisados experimentalmente e efetivamente lançados no mercado para o tratamento de enfermidades dos seres humanos. Desde a década de 1970 especulava-se que a inibição da via da LOX poderia conferir ações anti-inflamatórias, sobretudo para o tratamento de afecções alérgicas respiratórias; entretanto, só recentemente estes medicamentos vieram a ser comercializados para uso na Medicina Humana. A FDA tem emitido alerta a respeito de possível aumento de tendências suicidas em usuários destes produtos. Experimentos demonstraram que estes medicamentos não foram eficientes no tratamento da asma felina; os inibidores específicos da enzima 5-LOX também têm sido relacionados à ocorrência de hepatopatias.

A Figura 20.3 ilustra o local de ação dos inibidores da enzima 5-LOX e dos antagonistas de receptores de LT.

A seguir, citam-se alguns deles, ainda em estudos para uso em Medicina Veterinária, e no *Capítulo 26* são apresentados aqueles empregados em afecções do sistema respiratório.



■ **Figura 20.3** Local de ação dos antagonistas de receptores de leucotrienos (LT) e dos inibidores da enzima 5-lipo-oxigenase (5-LOX).

Montelucaste. É antagonista de receptor $CysLT_1$, interferindo nas ações de LTC_4, LTD_4 e LTE_4; porém, não é

capaz de inibir o LTB_4. É indicado para o tratamento de asma e dermatite atópica em humanos.

Pranlukaste. É utilizado no tratamento humano de asma e dermatite atópica.

Timegadina. É um anti-inflamatório de ação dual, que atua sobre a COX e a 12-LOX. Também atua de forma inibitória sobre as colagenases.

Zafirlucaste. É utilizado no tratamento humano de asma e dermatite atópica.

Zileutona. Derivado do ácido hidroxâmico, que apresenta propriedades quelantes do ferro. É bem eficaz quando administrado por via oral, inibindo direta e seletivamente a enzima 5-LOX; desta forma, é capaz de inibir tanto a LTB_4 quanto dos outros LTs (Figura 20.3). Vem sendo estudada para o tratamento de doenças inflamatórias do trato gastrintestinal e dos pulmões. Apresenta meia-vida curta, de aproximadamente 2 a 3 h, obtendo-se inibição da formação de LTs durante cerca de 6 h em seres humanos.

Tepoxalina. É tido como um inibidor dual, ou seja, inibe tanto a COX como a LOX; é empregada para o tratamento de dor e inflamação relacionados com a osteoartrite em cães. Existem relatos de que este medicamento possa inibir os TXs no sangue de cães. Os efeitos colaterais estão relacionados a vômito, diarreia e inapetência. Este medicamento não está mais sendo comercializado no Brasil.

Anti-inflamatórios que não atuam pela inibição de eicosanoides

Dimetil sulfóxido (DMSO)

Este é um subproduto do processamento da madeira e da destilação do petróleo. Foi inicialmente empregado como solvente industrial e agora vem sendo muito utilizado como veículo para diversos medicamentos. Após a aplicação tópica ou em mucosas, o DMSO é bem absorvido em cerca de 5 min e distribuído para os diferentes tecidos em um período de 20 min, possuindo a propriedade de carrear consigo substâncias de pequeno peso molecular. Estas características fazem do DMSO uma substância presente em várias formulações farmacológicas. A ação anti-inflamatória do DMSO e do seu metabólito, o dimetil sulfeto, reside na propriedade de remover radicais livres, principalmente hidroxilas. O DMSO também possui propriedades analgésicas (devido à depressão da condução dos impulsos aferentes nervosos, a partir das áreas inflamadas), reduz a agregação plaquetária, protege o endotélio vascular, diminui a formação de trombos, aumenta a perfusão tecidual, melhora a ação estabilizadora de membrana realizada pelos corticosteroides, além de também inibir a quimiotaxia de células inflamatórias. Quando aplicado por via tópica, é rapidamente absorvido, sendo também capaz de penetrar a barreira hematencefálica, diminuindo a produção de PG no SNC. É ainda eficaz quando aplicado por diferentes vias de administração. O DMSO é utilizado principalmente em cães, para alívio de afecções inflamatórias de ouvido, e em equinos, nas afecções inflamatórias de membros, sendo também indicado nos casos de traumas cerebrais e de coluna. Os principais efeitos colaterais descritos para o DMSO são: edema, eritema, desidratação cutânea e prurido, por causa da liberação de histamina. Quando associado a anestésicos, tem sua toxicidade aumentada. Equinos tratados com DMSO poderão apresentar áreas de alopecia, o que poderá predispô-los a infecções cutâneas. Há indícios de que o DMSO realize leve ação inibitória da colinesterase, o que deve alertar o clínico para o perigo do uso concomitante desta substância em animais que tenham sido expostos a agentes organofosforados ou carbamatos. Não se deve usar em animais destinados a consumo, e como também apresenta potencial teratogênico, não deve ser utilizado no primeiro terço da gestação. A utilização prolongada em cães pode levar ao desenvolvimentode cataratas. A aplicação por parte do clínico deve ser cautelosa, com a utilização de luvas de borracha, para evitar absorções cutâneas repetidas do produto.

Superóxido dismutase

Também conhecida como orgoteína, é uma metaloproteína que contém zinco e cobre. Esta substância é naturalmente encontrada, em concentrações bem pequenas, em muitas células do organismo, principalmente do fígado, e tem a capacidade de converter o superóxido em peróxido de hidrogênio, que, por sua vez, é convertido à água pela catalase; este processo inibe a ativação das substâncias quimiotáticas dependentes do superóxido. Vem sendo utilizada em cães e equinos no tratamento de afecções inflamatórias de tecidos moles e articulares. Por meio de administração intra-articular, demonstra manter ou mesmo melhorar a viscosidade do líquido sinovial. O uso de outra via de administração que não a intra-articular é questionado, haja vista seu grande

tamanho molecular que acarreta, portanto, baixa absorção.

A superóxido dismutase caracteriza-se por uma grande margem de segurança, sendo a sua dose letal aproximadamente 40.000 vezes maior que a terapêutica.

Glicosaminoglicanos

Nesta classificação encontram-se os glicosaminoglicanos poli- e monossulfatados, o ácido hialurônico e o polissulfato de pentosana. A não ser pelo polissulfato de pentosana, que é uma substância sintética, os outros glicosaminoglicanos são fisiologicamente produzidos pelo organismo e, quando aplicados exogenamente para tratamento de alterações articulares, têm demonstrado melhora do quadro clínico, pois, em geral, auxiliam na melhora do desempenho do animal, devido ao aumento da mobilidade da articulação, bem como no auxílio à ressíntese cartilaginosa.

Os representantes polissulfatados do grupo têm sido utilizados há décadas nas doenças articulares de seres humanos e animais, são classificados como heparinoides e sua ação anti-inflamatória decorre da inibição da produção de radicais livres, dos componentes do complemento (C3a e C5a), de enzimas leucocitárias e de metaloproteinases (enzimas responsáveis pela destruição da matriz cartilaginosa); além do mais, aumentam a produção de ácido hialurônico pelos sinoviócitos e estimulam a atividade anabólica dos condrócitos. Os representantes monossulfatados do grupo (sulfato de condroitina) têm, sobre os polissulfatados, a vantagem de não possuir potencial heparinérgico, podendo ter aplicação mais segura, com menor risco hemorrágico, naqueles animais com histórico de hipersensibilidade, nos casos de choque ou com tendência a sangramentos. A ação anti-inflamatória do sulfato de condroitina deve-se à capacidade de inibir os componentes do complemento e as metaloproteinases, além de também estimular a síntese de colágeno e de glicosaminoglicanos. Além dos compostos de formulação parenteral, também são muito utilizados como suplementos orais, o que auxilia no fornecimento de precursores na síntese de cartilagem hialina.

O ácido hialurônico é classificado como um glicosaminoglicano polianiônico não sulfatado, sendo uma substância produzida fisiologicamente no organismo. Quando injetado na circulação, produz melhora da viscosidade e fluidez do líquido sinovial, além de regenerar a cartilagem. Tem a capacidade de reduzir a migração celular, bem como a taxa de difusão e fluxo de solutos. Seu uso está indicado nos casos de sinovite e capsulites leves. Na presença de fragmentação osteocondral, os resultados são menos previsíveis. Aparentemente, o uso intravenoso é promissor.

O polissulfato de pentosana tem a propriedade de proteger a superfície articular da ação enzimática (suprime a liberação de citocinas e fatores pró-coagulantes de leucócitos ativados); além disso, também estimula o metabolismo de células sinoviais e dos condrócitos, não devendo ser administrado diretamente sobre o local inflamado.

Em geral, as falhas no tratamento com os glicosaminoglicanos estão relacionadas com o uso inapropriado destes produtos em casos clínicos não indicados, como, por exemplo, quando o tratamento correto seria o cirúrgico. Entretanto, logo após a realização de procedimentos operatórios, como artroscopias e artrocenteses, a aplicação destes compostos tem suprimido degradações adicionais da cartilagem e favorecido as condições de recuperação.

Canabinoides

Tanto os canabinoides endógenos como os exógenos têm demonstrado inúmeras propriedades farmacológicas sobre o organismo humano e de animais, por atuar em receptores específicos, do tipo CB_1 e CB_2, que se encontram acoplados à proteína G. Os endocanabinoides são sintetizados sob demanda e não são armazenados em vesículas. A síntese ocorre nos neurônios pós-sinápticos após o influxo de cálcio e a subsequente ativação das fosfolipases (fosfolipase D no caso da anandamida e diaciglicerol lipase no caso do glicerol 2-araquidonoil), que convertem os fosfolipídios em endocanabinoides (Figura 20.1). As pesquisas revelaram efeitos anti-inflamatórios promissores sobre o sistema nervoso, com ênfase em doenças crônicas degenerativas, de caráter imune, neuroendócrinas. A ação analgésica parece estar relacionada à supressão da via de transmissão nociceptiva. Também tem sido utilizado pela sua ação anticonvulsivante, anticancerígena, orexígena, antialérgica, sobre a isquemia cerebral, o diabetes, a artrite, dentre várias outras condições.

Ômega-3

Experimentalmente, os ácidos graxos poli-insaturados de origem marinha demonstram várias propriedades anti-inflamatórias, tais como a diminuição de quimiotaxia, da quantidade de eicosanoides, de TNF, IL-1β e IL-6, bem como a reatividade das células T. Sua capacidade anti-inflamatória reside na capacidade de substituir o Ômega-6 na membrana celular (provindos da ingestão de carne vermelha); assim, uma dieta rica em Ômega-3 produziria fosfolipídios que, ao serem degradados durante o processo inflamatório, gerariam eicosanoides com menor potencial inflamatório. Entretanto, experimentos em cães com osteoartrite têm demonstrado que o Ômega-3 não produz efeitoanti-inflamatório potente quando administrado isoladamente; desta forma, sua utilização seria indicada como adjuvante terapêutico convencionais, ou mesmo quando os anti-inflamatórios convencionais não podem ser indicados.

Diacereína

É uma antraquinona derivada da semente de abacate, que embora tenha demonstrado potencial analgésico e anti-inflamatório sobre osteoartrose, atuando por meio de sua ação inibitória sobre a IL-1, a síntese de proteases e sobre a síntese de radicais livres de oxigênio, não tem aprovação para uso nos EUA. O Brasil e outros países europeus que permitem sua utilização em seres humanos têm restringido sua utilização em pacientes com mais de 65 anos, pois o emprego desta substância vem sendo relacionado à ocorrência de diarreia e hepatopatias. Não tem uso aprovado na Medicina Veterinária.

BIBLIOGRAFIA

Appleton, I.; Tomlinson, A.; Willoughby, D.A. Induction of cyclo-oxygenase as nitric oxide synthase in inflammation. *Advances in Pharmacology*. v. 35, p. 27-78, 1996.

Ballou, L.R.; Botting, R.M.; Goorha, S.; Zhang, J.; Vane, J.R. Nociception in cyclooxygenase isozyme-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci*., v. 97, n. 18, p. 10.272-10.276, 2000.

Boothe, D.M. The pathogenesis and pharmacologic control of inflammation. *Veterinary Medicine*, v. 84, n. 7/12, p. 856-866, 1989.

Borne, R.F. Nonsteroidal anti-inflammatory agents, antipyretics, and uricosuric agents. *CRC Handbook of Cardiovascular and Anti-inflammatory Agents*. Boca Raton, Fla, CRC Press, 1986.

Brady, R.R.W.; Loveridge, C.J.; Dunlop, M.G.; Stark, L.A. c-Src dependency of NSAID-induced effects on NF-κB-mediated apoptosis in colorectal cancer cells. *Carcinogenesis,* v. 32, n. 7, p. 1069-1077, 2011.

Brater, D.C.; Harris, C., Redfern, J.S. Renal effects of COX-2-selective inhibitors. *Am. J. Nephrol.,* v. 21, n. 1, p. 1-15, 2001.

Calder, P.C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 75, n. 3, p. 645-662, 2013.

Clark, T.P. The clinical pharmacology of cyclooxygenase-2-selective and dual inhibitors. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, v. 36, p. 1061-1085, 2006.

Coppoc, G.L. Chemotherapy of neoplastic diseases. In: Riviere JE, Papich MG (eds) *Veterinary pharmacology and therapeutics*, 9th. Wiley-Blackwell; 2009, p. 1205-1231.

Conlon, P.D. Nonsteroidal drugs used in the treatment of inflammation. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 18, n. 6, p. 1115-1131, 1988.

Cronstein, B.N.; Weissmann, G. Targets for anti-inflamatory drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, v. 35, p. 449-462, 1995.

Cunningham, F.M.; Lees, P. Advances in anti-inflammatory therapy. *British Veterinary Journal*, v. 150, p. 115-134, 1994.

Denoix, J.M.; Delannoy, I. Utilisation des anti-inflammatoires en pathologie articulaire chez le cheval. *Rec Méd Vét*., v. 168, n. 8/9, p. 679-98, 1992.

Engström Ruud, L.; Wilhelms, D.B.; Eskilsson, A.; Vasilache, A.M.; Elander, L.; Engblom, D. et al. Acetaminophen reduces lipopolysaccharide-induced fever by inhibiting cyclooxygenase-2. *Neuropharmacology*, v. 71, p. 124-129, 2013

Ferreira, S.H. Aspirina x Dor. Como funcionam estas drogas. *Ciência Hoje*, v. 3, n. 17, p. 56-62, 1987.

Ferreira, S.H.; Moncada S.; Vane J.R. Prostaglandins and the mechanism of analgesic produced by aspirin-like drugs. *British Journal of Pharmacology.* v. 49, p. 86-97, 1973.

Francischetti, E.A.; Abreu, V.G. O sistema endocanabinoide: nova perspectiva no controle de fatores de risco

cardiometabólico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 87, p. 548-558, 2006.

Gan, T.J. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Current Medical Research and Opinion*, v. 26, n. 7, p. 1715-1731, 2010.

Graham, D.J. COX-2 Inhibitors, other NSAIDs, and cardiovascular risk: the seduction of common sense. *JAMA*. v. 296, p. 1653-1656, 2006.

Hawkey, C.J. COX-2 inhibitors (New drug classes). *The Lancet*, v. 353, p. 307, 1999.

Hoeijmakers, M.; Coert, A.; Van Helden, H.; Horspool, L.J.I. The pharmacokinetics of vedaprofen and its enantiometers in dogs after single and multiple dosing. *Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, v. 28, n. 3, p. 305-312, 2005.

Hulse, D. Treatment methods for pain in the osteoarthritic patient. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 28, n. 2, p. 361-375, 1998.

Isaacs, J.P. Adverses effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat. *Aust. Vet. Practit*., v. 26, p. 180-186, 1996.

James, K.; Roush; Chadwick, E.D.; Dale, A.; Fritsch, T.A. Allen et al. Multicenter veterinary practice assessment of the effects of omega-3 fatty acids on osteoarthritis in dogs. *JAVMA*, v. 236, n. 1, p. 59-66, 2010.

Johnston, S.A.; Budsberg, S.C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids for the management of canine osteoarthritis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 27, n. 4, p. 841-862, 1997.

Kallings, P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v. 9, n. 3, p. 523-541, 1993.

Keck, G. Toxicité et effets indésirables des anti-inflammatoires non-stéroïdiens. *Rec Méd Vét.*, v. 168, n. 8/9, p. 615-20, 1992.

Kolf-Clauw, M.; Keck, G. Paracetamol poisoning in dogs and cats. *PMCAC*, v. 27, n. 4, p. 569-577, 1992.

Kore, A.M. Toxicology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 20, n. 2, p. 419-430, 1990.

Le Ninivin, A.; Vrins, A. Anti-inflammatoires en médecine interne des équidés. *Rec Méd Vét.,* v. 168, n. 8/9, p. 669-678, 1992.

Lees, P. Analgesic, anti-inflammatory, antipyretic drugs. In: Riviere, J.E.; Papich, M.G. (eds). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 9th ed. Wiley-Blackwell; 2009, p. 457-492.

Lees, P.; May, S.A.; Mckellar, Q.A. Pharmacology and therapeutics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat: 1 General Pharmacology. *Journal of Small Animal Practice*, v. 32, p. 183-193, 1991.

Macallister, C.G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: their mechanism of action and clinical uses in horses. *Veterinary Medicine*, v. 89, n. 3, p. 237-240, 1994.

Martinez, S. Clinical, perspective in canine joint disease. In: *The North American Veterinary Conference*, p. 34, 2001.

May, S.A.; Lees, P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: *Joint Diseases in the Horse.* Eds. McIlwraith C.W.; Trotter, G.W. Philadelphia, W.B. Saunders; 1996, p. 223-237.

Mckellar, Q.A.; May, S.A.; Lees, P. Pharmacology and therapeutics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat: 2 Individual agents. *Journal of Small Animal Practice*, v. 32, p. 225-235, 1991.

Menter, D.G.; Dubois, R.N. Prostaglandins in cancer cell adhesion, migration, and invasion. *International Journal of Cell Biology.* vol. 2012, 21 pages, 2012.

Minghetti, L. Cyclooxygenase-2 (COX-2) in inflammatory and degenerative brain diseases. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.,* v. 63, n. 9, p. 901-910, 2004.

Mitchell, J.A.; Akarasereenont, P.; Thiemermann, C.; Flower, R.J.; Vane, J.R. Selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci*., v. 90, p. 11693-11697, 1994.

Nicolaou, A; Mauro, C.; Urquhart, P.; Marelli-Berg, F. Polyunsaturated fatty acid-derived lipid mediators and T cell function. *Frontiers in Immunology,* v. 5, n. 75, 2014.

Olkkola, K.T.; Brunetto, A.V.; Mattila, M.J. Pharmacokinetics of oxicam nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Clin Pharmacokinet*., v. 26, n. 2, p. 107-120, 1994.

O'Neal, S.L.F. A review: Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the kidney. *Canine Practice*, v. 18, n. 4, p. 23-27, 1993.

Papich, M.G. Principles of analgesic drug therapy. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal).* v. 12, n. 2, p. 80-93, 1997.

Patente, L.; Perreti, M. Advances in the pathophysiology of constitutive and inducible cyclooxygenases: two enzymes in the

spotlight. *Biochemical Pharmacology,* v. 65, p. 153-159, 2003.

Pearson, F.C. *Advances in Parenteral Science/2.* Pyrogens: endotoxins, LAL testing, and depyrogenation. Marcel Dekker, New York, 1985.

Pipitone, V.R. Chondroprotection with chondroitin sulfate*. Drugs Exptl Clin Res.*, v. 17, n. 1, p. 3-7, 1991.

Ribeiro, A.; Ferraz-de-Paula, V.; Pinheiro, M.L.; Vitoretti, L.B.; Mariano-Souza, D.P.; Quinteiro-Filho, W.M et al. A non-psychotropic plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: role for the adenosine A(2A) receptor. *European Journal of Pharmacology,* v. 678, p. 78-85, 2012.

Ricciotti, E.; FitzGerald, G.A. Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. v. 31, n. 5, p. 986-1000, 2011.

Robertson, S.A.; Taylor, P.M. Pain management in cats – past, present and future. Part 2. Treatment of pain – clinical pharmacology. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 6, p. 321-333, 2004.

Short, C.E. Equine pain: use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and analgesics for its prevention and control. *Equine Practice*, v. 17, n. 10, p. 12-22, 1995.

Simmons, D.L.; Botting, R.M.; Robertson, P.M.; Madsen, M.L.; Vane, J.R. Induction of an acetaminophen-sensitive cyclooxygenase with reduced sensitivity to nonsteroid anti-inflammatory drugs. *Proc Natl Acad Sci.,* v. 96, n. 6, p. 3275-3280, 1999.

Sordi, R.; Lima Jr, O.M., Jamil Assreuy, J. Biossíntese e funções das lipoxinas na resolução da inflamação. Publicatio UEPG: Ciências Biológicas e da Saúde, v. 18, n. 1, p. 7-13, 2012.

Swan, G.E.; Short, C.R.; Tubbesing, U.H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in domestic animals: II disposition and clinical indications. *Journal of the South African Veterinary Association*, v. 66, n. 1, p. 35-41, 1995.

Taylor, P.M.; Winnard, J.G.; Jefferies, R.; Lees, P. Flunixin in the cat: a pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological study. *British Veterinary Journal*, v. 150, p. 253-262, 1994.

Vane, J.R.; Botting, R.M. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflammation Research*, v. 47, p. S78-S87, 1998.

Vane, J.R.; Botting, R.M. The mechanism of action of aspirin. *Thrombosis Research*, v. 110, p. 255-258, 2003.

Vane, J.R.; Mitchell, J.A.; Appleton, I.; Tomlinson, A.; Bishop-Bailey, D.; Croxtall, J.; Willoughby, D.A. Inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric-oxide synthase in inflammation. *Proc Natl Acad Sci.*, v. 91, p. 2046-2050, 1994.

Vane, J.R.; Warner, T.D. Nomenclature for COX-2 inhibitors. *The Lancet London*. v. 356, p. 1373-1375, 2000.

Wallace, J.L.; Cirino, G. The development of gastrointestinal-sparing nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *TiPS*, v. 15, p. 405-406, 1994.

Warner, T.D.; Mitchell, J.A. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *The FASEB Journal*, v. 18, p. 790-804, 2004.

White, H.L.; Tansik, R.L. Effects of delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on phospholipase and other enzymes regulating arachidonate metabolism. *Prostaglandins Med.* v. 4, n. 6, p. 409-417, 1980.

Wilkie, D.A. Control of ocular inflammation. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 20, n. 3, p. 693-713, 1990.

Woodward, D.F.; Jones, R.L.; Narumiya, S. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIII: Classification of Prostanoid Receptors, Updating 15 Years of Progress. *Pharmacological Reviews*, v. 63, n. 3, p. 471-538, 1980.

Yaksh, T.L.; Dirig, D.M.; Conway, C.M.; Svensson, C.; Luo, Z.D.; Isakson, P.C. The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and release of spinal prostaglandin E_2 is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. *The Journal of Neuroscience*. v. 21, n. 16, p. 5847-5853, 2001.

Yamazaki, R.; Kawai, S.; Matsumoto, T.; Matsuzaki, T.; Hashimoto, S., Yokokura, T et al. Hydrolytic activity is essential for aceclofenac to inhibit cyclooxygenase in rheumatoid synovial cells. *Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 289, n. 2, p. 676-681, 1999.

Zuardi, A. W. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Revista Brasileira de Psiquiatria,* São Paulo, v. 30, n. 3, p. 271-280, 2008.

21

Anti-inflamatórios Esteroidais

Márcia Marques Jericó | Viviani De Marco

INTRODUÇÃO

As glândulas adrenais, presentes em todos os animais vertebrados, são responsáveis, em sua porção cortical, pela produção dos hormônios esteroides, sintetizados a partir do colesterol. Esses hormônios, também chamados de corticosteroides ou corticoides, podem ser classificados como **mineralocorticoides** (produzidos pela zona glomerulosa), **glicocorticoides** (produzidos principalmente pela zona fasciculata) e **esteroides sexuais**, notadamente andrógenos (produzidos principalmente pela zona reticulata). Os mineralocorticoides, cujo principal representante é a **aldosterona**, interferem na manutenção do equilíbrio hídrico e eletrolítico. Os glicocorticoides afetam marcadamente o metabolismo de carboidratos e de proteínas, e seus principais representantes no reino animal são a hidrocortisona (**cortisol**) e a **corticosterona**. Cães, gatos, hamsters, porquinhos-da-índia, peixes, macacos e seres humanos secretam principalmente o cortisol. Já os ratos, os camundongos, os pássaros e as cobras têm a corticosterona como seu principal produto da síntese de glicorticoides. Paralelamente, os glicocorticoides apresentam atividade anti-inflamatória e imunossupressora, ainda não sendo possível a dissociação destas duas características dos efeitos metabólicos gerais, mesmo em preparações sintéticas. Da mesma forma, nos esteroides de ocorrência natural os efeitos mineralocorticoides e glicorticoides estão associados em maior ou menor escala. Nos glicorticoides sintéticos a atividade anti-inflamatória/imunossupressora foi ampliada (bem como a atividade metabólica), e a atividade mineralorreguladora foi diminuída ou abolida, obtendo-se então os principais anti-inflamatórios esteroidais.

HISTÓRICO

Desde a relevante descoberta, por Hench, em 1949, dos efeitos benéficos da cortisona em indivíduos com artrite reumatoide, os esteroides adrenais e seus derivados sintéticos têm sido utilizados em larga escala e, não raro, de modo exagerado, tanto em Medicina Humana como em Medicina Veterinária. A sua enorme utilização se deve aos seus potentes efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores, os quais, entretanto, são acompanhados de efeitos metabólicos gerais, responsáveis pela maioria dos efeitos colaterais, observados no uso crônico e/ou maciço.

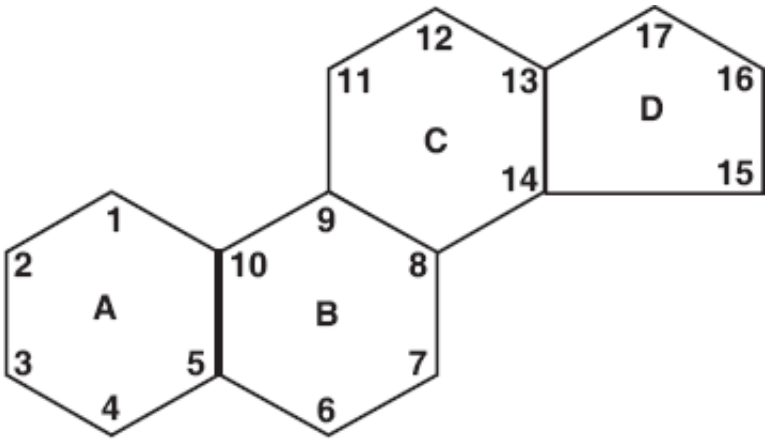
As pesquisas envolvendo as glândulas adrenais e seus produtos de secreção, e sua importância como mantenedores da homeostase e na proteção em situações hostis, tiveram como marcos históricos a descrição por Addison, em 1855, de uma síndrome clínica associada à destruição das adrenais, caracterizada por anemia, apatia, debilidade, cardioarritmias e distúrbios gastrintestinais. Em 1927, Rogoff e Stewart comprovaram a eficácia de extratos glandulares na manutenção da vida de cães adrenalectomizados. A estas evidências seguiu-se, na década de 1930, a demonstração das alterações no metabolismo de carboidratos e no equilíbrio eletrolítico nas situações de hipoadrenocorticismo, de onde emergiu o conceito de hormônios mineralocorticoides e glicocorticoides. Nessa mesma década, Cushing descreveu indivíduos acometidos por

tumores hipofisários, com os sintomas de hiperadrenocorticismo (poliúria, polidipsia, atrofia muscular e distribuição centrípeta da gordura). Os estudos de Hench, na década de 1940, deram início à procura de novas aplicações terapêuticas aos glicorticoides esteroidais, assim como incrementaram o isolamento, a purificação e a síntese destes hormônios, em trabalhos realizados por Kendall e Reichstein. Esses resultados culminaram com premiação de Hench, Kendall e Reichstein com o Prêmio Nobel de Medicina em 1950 somente 1 ano após a publicação dos primeiros resultados comprobatórios da eficácia da cortisona como agente anti-inflamatório.

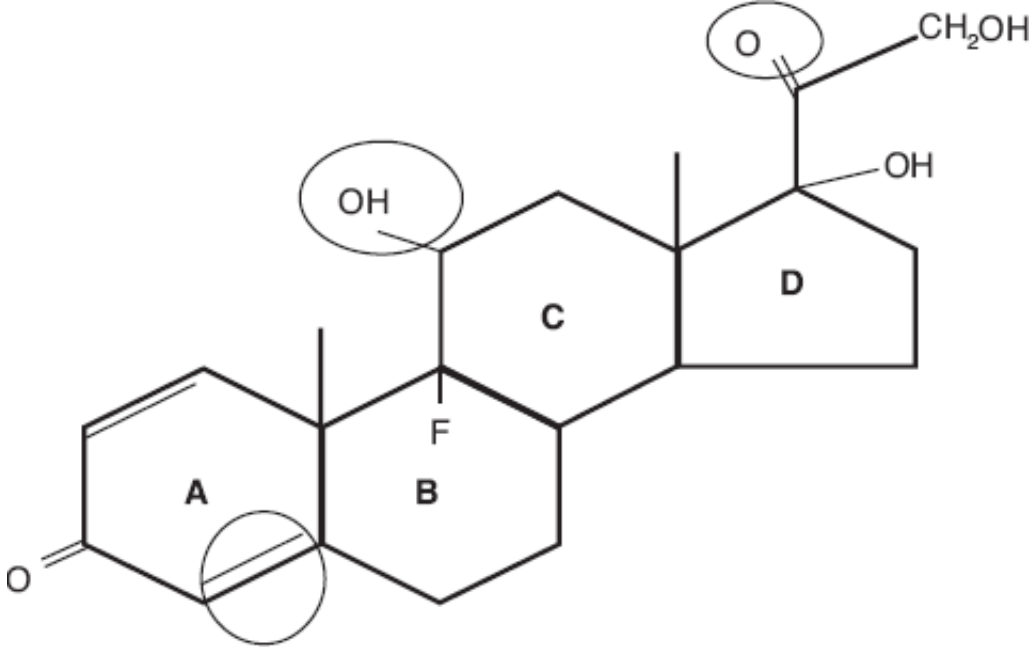
RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE E CLASSIFICAÇÃO

Os esteroides exibem uma estrutura molecular básica a todos os hormônios do córtex adrenal, o **ciclopentanoperidrofenantreno** (Figura 21.1). As características estruturais que determinam a atividade dos glicocorticoides, compostos por 21 carbonos, são conferidas da seguinte forma: uma hidroxila em C-11; uma cetona em C-20 e em C-3; e uma dupla ligação entre C-4 e C-5. A adição de uma dupla ligação entre o primeiro e o segundo carbonos e a metilação de C-6 e C-16 são exemplos de modificações que aumentam a potência anti-inflamatória dos glicocorticoides, além de prolongar a sua meia-vida e minimizar ao máximo as ações mineralocorticoides paralelas. A adição de flúor no nono carbono amplifica todas as atividades biológicas dos corticosteroides (Figura 21.2).

Estes esteroides podem ser divididos de acordo com a duração de seus efeitos (efeitos **rápido**, **intermediário** e **prolongado**) e de acordo com as suas potências glicocorticoide e mineralocorticoide. A potência dos glicocorticoides sintéticos é assestada pela sua atividade anti-inflamatória, quando comparada à hidrocortisona, cujo valor é arbitrariamente definido com 1. Aqueles de ação rápida, como a hidrocortisona e a cortisona, apresentam potência menor do que os de ação mais prolongada. Glicocorticoides extremamente potentes e de longa duração, como a betametasona e a dexametasona, apresentam estas características graças a sua ligação reduzida com proteínas plasmáticas, menor velocidade de excreção e (provavelmente) maior afinidade aos receptores. Os esteroides de ação intermediária, como a prednisona, a prednisolona, a metilprednisolona e a triancinolona, se mostram extremamente adequados às terapias crônicas. O Quadro 21.1 apresenta a relação dos principais glicocorticoides de interesse médico-veterinário.



■ **Figura 21.1** Estrutura molecular básica dos esteroides adrenais: o núcleo ciclopentanoperidrofenantreno. Os quatro anéis (três ciclo-hexanos e um ciclopentano) são representados por letras, e os átomos de carbono, por números.



■ **Figura 21.2** Estrutura básica dos glicocorticoides (demarcados em círculos) e modificações químicas que potencializam a atividade anti-inflamatória.

FISIOLOGIA DOS ESTEROIDES ADRENAIS

Os corticosteroides são sintetizados e liberados quando necessário, não sendo estocados nas células adrenais. O principal estímulo para a sua secreção é o **hormônio adrenocorticotrófico** (ACTH), ou corticotropina, produzido por células basófilas da adeno-hipófise. A secreção do ACTH é regulada parcialmente pelo **hormônio liberador de corticotropina** (CRH), de origem hipotalâmica, e parcialmente pelas concentrações sanguíneas de glicocorticoides; o hormônio antidiurético possivelmente também interfere na sua produção, estimulando-a, via circulação portal. A secreção de CRH, por sua vez, é controlada pelos níveis de glicocorticoides, por estímulos do sistema nervoso central e, em menor extensão, pelos níveis de ACTH. Fatores psicológicos, assim como alterações ambientais, podem estimular a secreção de CRH. De forma diferente, os mineralocorticoides não sofrem influências da secreção do eixo hipotalâmico-hipofisário (CRH-ACTH), sendo sua liberação dependente da atuação do sistema renina-angiotensina. As relações de *feedback* entre os vários níveis de regulação da secreção de corticosteroides podem ser vistos na Figura 21.3.

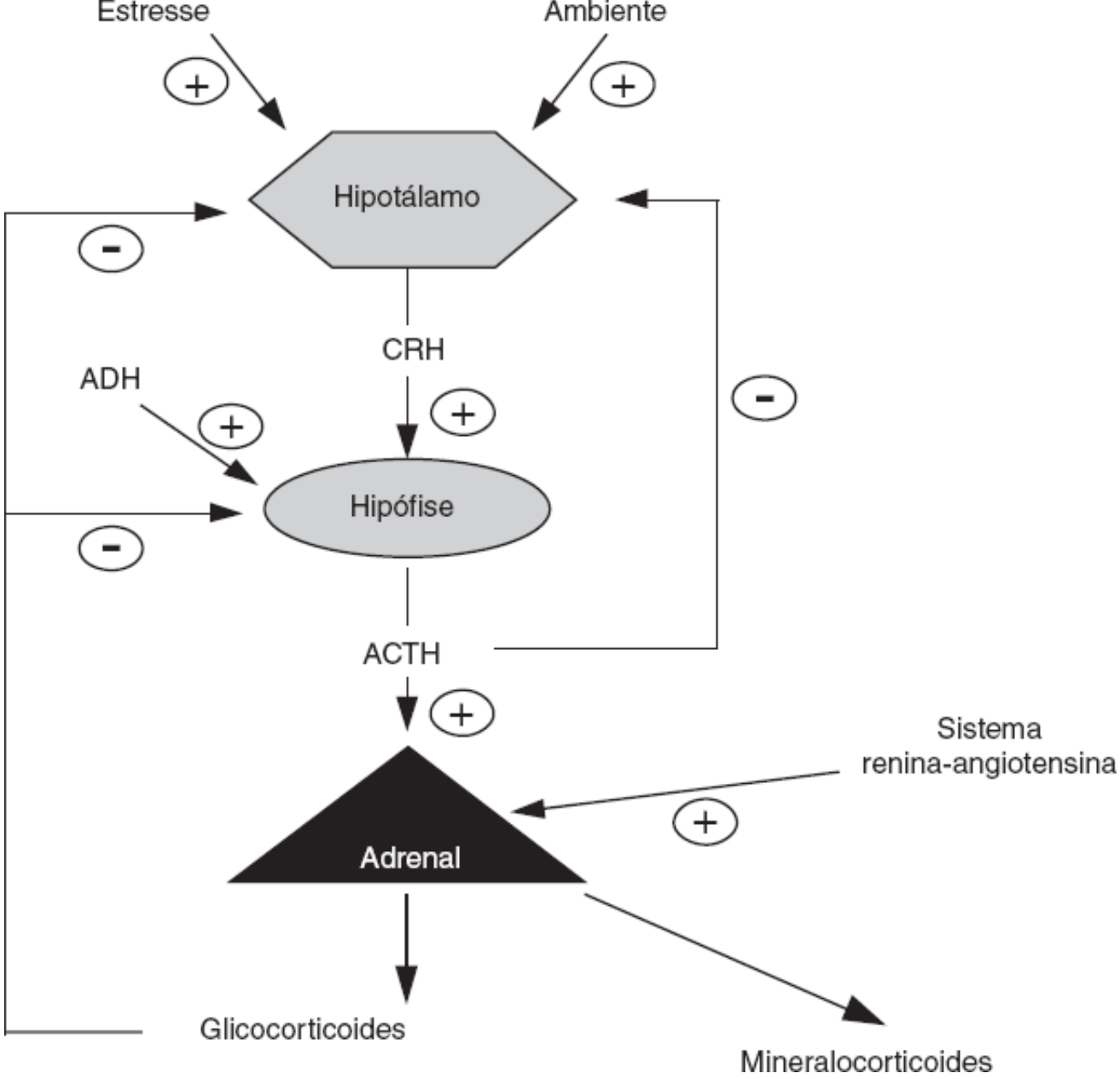
O colesterol é um intermediário obrigatório na síntese de corticosteroides, fornecendo o seu núcleo básico, o ciclopentanoperidrofenantreno. Embora o córtex adrenal possa sintetizá-lo a partir de acetato, a grande maioria (60 a 80%) do colesterol deriva de fontes exógenas. A sua conversão em **pregnenolona** (com 21 carbonos), em uma etapa controlada obrigatoriamente pela ação do ACTH na 20,22-desmolase, é seguida de uma série de etapas enzimáticas, catalisadas na sua maioria por oxidases de função mista, do sistema P-450, e que requerem NADPH e oxigênio (Figura 21.4).

Nas espécies felina e canina, a produção total de cortisol em um período de 24 h é de cerca de 1 mg/kg. Em relação à sua ritmicidade, não se conseguiu demonstrar na espécie canina um ritmo circadiano bem definido como o do homem, isto é, com um pico de secreção máxima uma vez a cada 24 h. Ao contrário, estudos demonstraram a existência de dois ou mais picos de secreção, geralmente associados aos vários episódios de sono que ocorrem ao longo do dia.

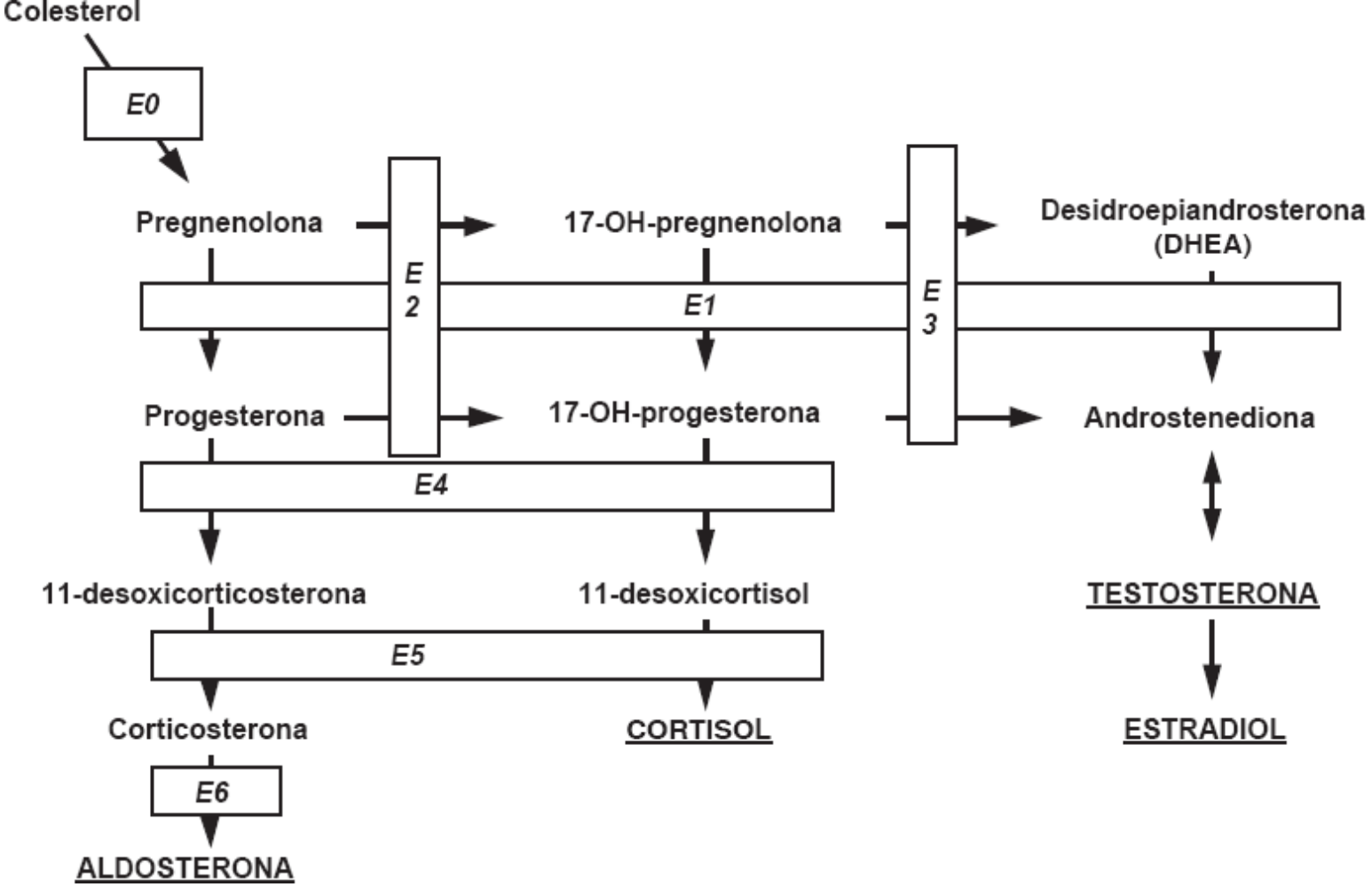
QUADRO 21.1 Comparação dos principais glicocorticoides de utilidade farmacológica (tendo a hidrocortisona como padrão).

Composto	Afinidade por receptor glicocorticoide	Potência glicocorticoide	Potência mineralocorticoide	Especialidades farmacêuticas	Comentários

Ação rápida					
Hidrocortisona	1	1	1	Berlison®, Flebocortid®, Solu-Cortef®	Medicamento de escolha para terapia de reposição e em emergências
Cortisona	0,01	0,8	0,8	Cortisona	Fraca atuação como anti-inflamatório; inativa até a sua conversão em hidrocortisona
Ação intermediária					
Prednisolona	2,2	4	0,8	Dermacorten®, Pred Fort®	Medicamento de escolha para terapias sistêmicas anti-inflamatórias e/ou imunossupressivas de caráter crônico
Prednisona	0,05	4	0,8	Meticorten®, Prediderm®,	Inativa até a sua conversão em prednisolona
Metilprednisolona	11,9	5	Mínima	Depo-Medrol,® Corti-Dural®, Solu Medrol®	Anti-inflamatória e imunossupressiva, eficiente sob a forma de acetato
Triancinolona	1,9	5	Zero	Omcilon®	Relativamente mais tóxica do que os outros; efeitos anti-inflamatório e imunossupressivo
Ação prolongada					
Dexametasona	7,1	30	Mínima	Decadron®, Azium®, Decadronal®, Duo-Decadron®, Dexadermil®	Medicamento de escolha para terapias sistêmicas anti-inflamatórias e/ou imunossupressivas agudas; indicada para testes de supressão
Betametasona	5,4	30	Negligível	Celestone,Betnovate, Betaderm	Alternativa terapêutica à dexametasona



■ **Figura 21.3** Representação dos níveis de controle do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O efeito supressivo do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na secreção de hormônio liberador de corticotropina (CRH) é menos potente do que a supressão exercida pelos glicocorticoides endógenos ou exógenos. A secreção de aldosterona é minimamente controlada pelo ACTH. ADH: hormônio antidiurético.



■ **Figura 21.4** Principais etapas da biossíntese adrenal de glicocorticoides, mineralocorticoides e andrógenos sexuais, a partir do colesterol: *E0* = 20,22-desmolase; *E1* = 3β-desidrogenase; *E2* = 17α-hidroxilase; *E3* = 20,21-desmolase; *E4* = 21β-hidroxilase; *E5* = 11β-hidroxilase;*E6* = 18β-hidroxidesidrogenase.

Os glicocorticoides (GCs) endógenos são transportados no plasma por proteínas carreadoras, representadas pela CBG (*corticosteroid-binding globulin*), uma globulina de baixas concentrações sanguíneas e alta afinidade pela hidrocortisona, e pela albumina, cuja baixa afinidade pelos esteroides endógenos ou sintéticos é compensada pela sua alta concentração plasmática. Os esteroides ligados às proteínas não apresentam atividade biológica, sendo somente a sua fração livre capaz de acionar os mecanismos intracelulares adequados à sua função.

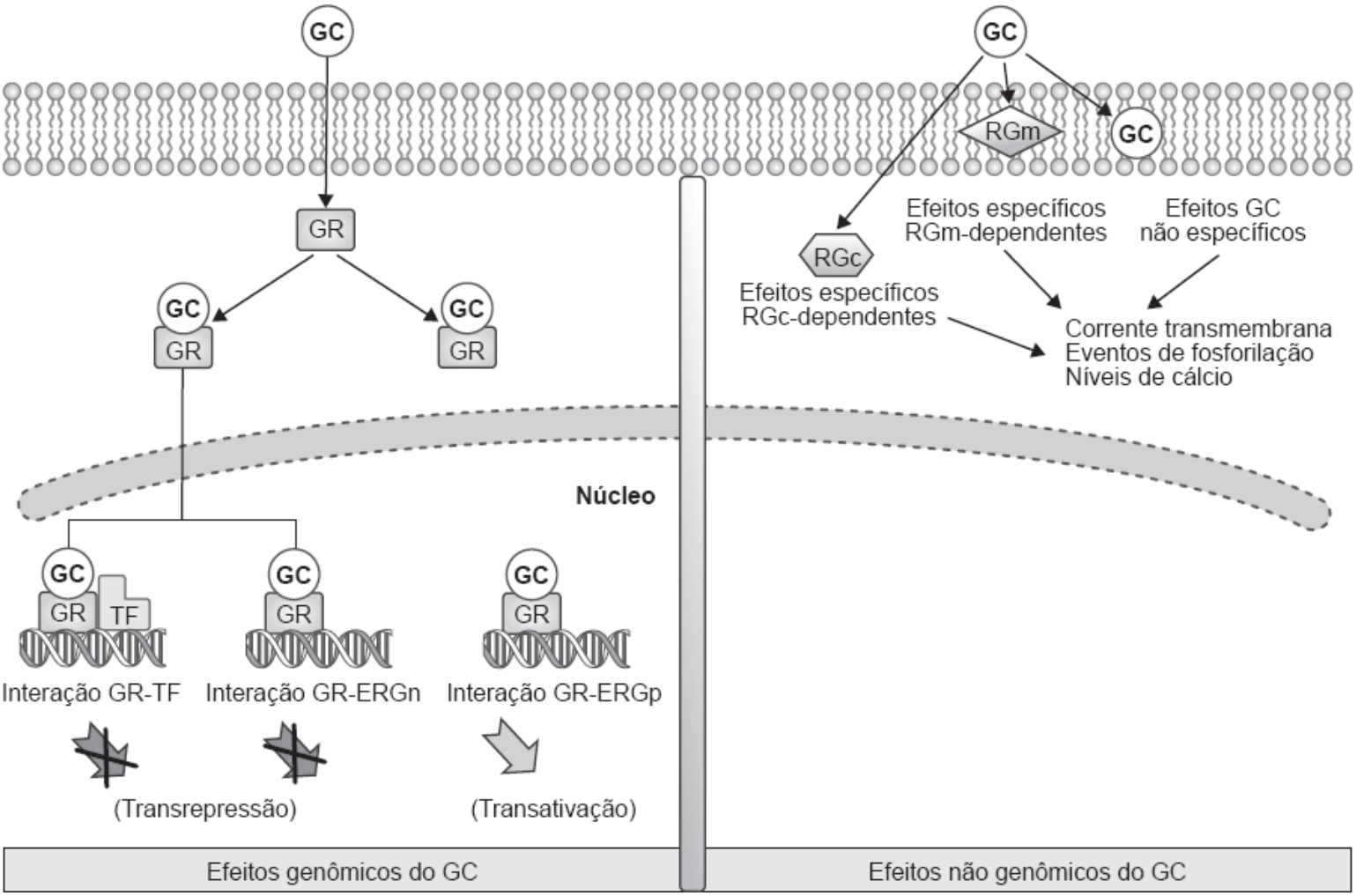
Mecanismo de ação

Os glicocorticoides podem ter atuação genômica ou não genômica. Os efeitos genômicos dos glicocorticoides se iniciam com a interação com um receptor citoplasmático de glicocorticoide (GR), pertencente à chamada superfamília dos receptores nucleares. Os GRs apresentam duas variantes principais, alfa (GR-α) e beta (GR-β). A variante GR-α está envolvida na maioria das ações dos corticosteroides. A variante GR-β não se liga diretamente aos hormônios, mas tem um efeito inibitório sobre o GR-α, podendo estar relacionada à resistência aos glicocorticoides e às doenças autoimunes e inflamatórias. Esses receptores proteicos são encontrados em virtualmente todos os tecidos, em números que variam de 3.000 a 10.000 por célula. É importante ressaltar que os gatos, quando comparados aos cães, apresentam concentração menor de receptores para glicocorticoides (aproximadamente 50%, como já demonstrado para a dexametasona), o que lhes proporciona algumas peculiaridades na resposta à terapia e no aparecimento de efeitos colaterais.

Quando em repouso, a localização dos GRs é citoplasmática. Após a sua ligação ao glicocorticoide (GC), o complexo GC/GR se transloca para o interior do núcleo, sofrendo alterações conformacionais, tornando-se "ativado", expondo assim um domínio de ligação com o ácido desoxirribonucleico (DNA). Na dependência do local de ligação do DNA responsivo ao esteroide (denominado GRE) pode haver uma resposta de incremento

(GRE positivo) ou de inibição (GRE negativo) à transcrição gênica. A ativação do GRE positivo, denominada transativação, leva à expressão de proteínas relacionadas à maioria dos efeitos colaterais dos GCs, ao passo que a ativação do GRE negativo leva à inibição dos denominados genes inflamatórios, responsáveis pela produção das interleucinas 1 e 2 (IL-1 e IL-2), além dos genes da secreção de pró-opiomelanocortrofina (POMC), de prolactina e da α-fetoproteína. Outros mecanismos genômicos, alternativos à ligação com os GREs, seriam o da interação inibitória direta, proteína a proteína, com fatores de transcrição nucleares como o fator nuclear kappa célula B (NF-κB), envolvido com a produção de proteínas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), IL-6 e IL-8, e do fator estimulante de colônias de macrófagos (MCSF). Também, os glicocorticoides podem interagir com a proteína ativadora 1 (AP-1), que está envolvida com a indução de vários genes, como de interleucinas pró-inflamatórias e da enzima ciclo-oxigenase (COX). Estes vários efeitos genômicos, que interferem na produção de proteínas de meias-vidas das mais variadas, podem resultar em efeitos biológicos com durações variadas, de horas a dias.

Os glicocorticoides (GCs) também podem agir de forma não genômica, cujos efeitos são mais rápidos; são mediados pela ligação não específica com membranas celulares, receptores de membrana e de citoplasma, acarretando alterações de corrente transmembrana, dos níveis de cálcio e de eventos de fosforilação intracelulares (Figura 21.5).



■ **Figura 21.5** Mecanismo de ação dos glicocorticoides, evidenciando sua atuação genômica e não genômica (*à esquerda*). GC: glicocorticoides; GR: receptor de glicocorticoides; TF: fator de transcrição nuclear; ERGn: elemento responsivo a glicocorticoides negativo; ERGp: elemento responsivo a glicocorticoides positivo; RGc: receptor de glicocorticoides citosólico; RGm: receptor de glicocorticoide membranal.

Biotransformação e excreção

A biotransformação dos glicocorticoides se dá principalmente no fígado, onde eles sofrem processos de oxidação, redução, hidroxilação e conjugação, sendo inativados, em sua maioria, embora alguns, como a

cortisona e a prednisona, usem as vias metabólicas hepáticas para se tornarem ativos (hidrocortisona e prednisolona), por meio de processos de redução. O fígado é responsável por pelo menos 70% do metabolismo dos corticosteroides. Locais extra-hepáticos também podem biotransformar os esteroides, como o tecido renal. Fatores hormonais, obesidade, idade, doenças intercorrentes e uso concomitante de outros medicamentos interferem na biotransformação dos glicocorticoides. Uma vez transformados em compostos hidrossolúveis, são, na sua maioria, excretados por via renal. Parte dos corticosteroides metabolizados é adicionada à bile e excretada pela rota intestinal.

PROPRIEDADES FISIOLÓGICAS E FARMACOLÓGICAS

Dada a presença de receptores para os glicocorticoides em virtualmente todos os tecidos, os seus efeitos acometem a globalidade das células do organismo de alguma maneira, fisiológica ou farmacologicamente, na dependência da dose utilizada. Para manter as necessidades fisiológicas básicas, como a adequação do metabolismo intermediário, a distribuição do volume extracelular, a atividade cerebral, o tônus muscular cardíaco e esquelético adequados, os animais necessitam de certa quantidade de corticosteroides; cães, por exemplo, não estressados necessitam de cerca de 0,5 a 1,1 mg/kg/dia de hidrocortisona (cortisol).

Efeitos metabólicos gerais

Os hormônios glicocorticoides são agentes hiperglicemiantes, obtendo este efeito por meio de: inibição da captação e da utilização periférica da glicose (antagonizando a ação da insulina); e promoção da gliconeogênese, a partir de aminoácidos e ácidos graxos livres. Também incrementam a síntese de glicogênio hepático. Além destes efeitos sobre os carboidratos, interferem no metabolismo proteico, aumentando o catabolismo e diminuindo a síntese de proteínas. No tecido adiposo, atuam de forma “permissiva”, potencializando o efeito lipolítico de determinados hormônios (catecolaminas, hormônio de crescimento e outros). Estes hormônios agem mediante do aumento da concentração de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) intracelular, que ativa uma quinase cAMP-dependente, cuja síntese depende da presença de glicocorticoides.

O cortisol e alguns glicocorticoides sintéticos, em concentrações farmacológicas, podem apresentar alguns efeitos mineralocorticoides, promovendo retenção de sódio, excreção de potássio e expansão do volume extracelular. A corticoidoterapia também incrementa a diurese por aumento da taxa de filtração glomerular, pela inibição dos efeitos do hormônio antidiurético (ADH) nos túbulos distais e ductos coletores renais, além de apresentar efeito inibitório na expressão gênica do ADH (via *feedback* negativo).

O metabolismo do cálcio também é afetado pelos esteroides adrenais, pelo aumento da excreção urinária, causado pela diminuição da reabsorção renal, com consequente hipercalciúria. A absorção intestinal de cálcio também é diminuída.

Efeitos nos sistemas orgânicos

Muitas alterações no funcionamento de vários sistemas do organismo animal estão associadas a condições de hipersecreção endógena, ou de administração crônica e/ou maciça de glicocorticoides em preparações farmacológicas. No trato gastrintestinal, observam-se aumento da secreção de ácido gástrico, de pepsina e do suco pancreático; redução do crescimento e da renovação das células gástricas, bem como redução da produção de muco. É incrementada no fígado a produção de uma isoenzima esteroide-induzida da fosfatase alcalina.

O crescimento e o desenvolvimento corpóreo podem ser afetados quando da exposição excessiva aos glicocorticoides, dada a diminuição da secreção do hormônio de crescimento (GH), a inibição da atuação do fator de crescimento insulina-símile 1 (IGF-1), e devido aos efeitos catabolizantes em músculos, ossos e tecido conjuntivo.

Na pele, os glicocorticoides, quando em doses farmacológicas, inibem a síntese de material conjuntivo (colágeno e ácido hialurônico, principalmente), com consequente diminuição da espessura dérmica, tornando difícil a cicatrização. A renovação celular epidérmica também se torna afetada e a hiperqueratose

ortoqueratótica é comum. Em situações de exposição excessiva aos glicocorticoides, há atrofia das glândulas sebáceas e do folículo piloso, estacionado na fase telogênica. A hiperpigmentação também é comum nestas condições.

Os glicocorticoides, devido ao efeito proteolítico, promovem atrofia e fraqueza muscular. Também aumentam a reabsorção óssea, aumentando a competência osteoclástica, além de diminuir a atividade geradora de matriz óssea pelos osteoblastos, uma vez que inibem a transcrição genética da **colagenase**, que é promovida pelo fator AP-1 (como descrito nos mecanismos de ação).

No sistema cardiovascular, os glicocorticoides aumentam o débito cardíaco e o tônus vascular ao proporcionar maior sensibilidade às catecolaminas pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, por sua atividade mineralocorticoide intrínseca e por sua capacidade de suprimir as respostas vasodilatadoras. Dessa modo, o hipercortisolismo pode causar hipertensão arterial, hipocortisolismo e hipotensão.

No sistema endócrino, primeiro observa-se efeito supressor em sua própria secreção. Situações de hiperglicocorticismo, seja de natureza endógena ou, mais comumente, por administração prolongada ou abusiva, levam à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o que não raro, resulta em atrofia adrenal. O cortisol, por exemplo, suprime o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal por aproximadamente 12 a 24 h, a prednisona por 12 a 36 h e a aplicação intravenosa de 0,1 mg/kg de dexametasona tem efeito supressor de aproximadamente 32 h. Doses maiores resultam em tempos supressivos superiores, demonstrando que a supressão do eixo é dose-dependente.

Outros hormônios, como tireotropina (TSH), GH, hormônio foliculoestimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e prolactina, também podem ter as suas taxas de secreção severamente comprometidas. E é no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide onde se observam as maiores alterações. Além da inibição da síntese e da liberação de TSH, os glicocorticoides diminuem as concentrações das proteínas carreadoras e a desiodação periférica da tiroxina (T4). As concentrações séricas de T4 total e T4 livre em geral encontram-se no limite inferior ou abaixo dos valores de normalidade em cães submetidos a corticoidoterapia ou naqueles com hipercortisolismo endógeno. Algumas alterações clínicas e bioquímicas, decorrentes do hiperadrenocorticismo, assemelham-se àquelas observadas no hipotireoidismo, como: letargia, fraqueza, alterações tegumentares, ganho de peso e hipercolesterolemia. No entanto, não há necessidade de reposição hormonal tireoidiana nessas situações, pois a correção dos níveis de cortisol à normalidade reverte o quadro de “hipotireoidismo”. No hipogonadismo secundário à utilização exagerada de glicocorticoides, observam-se, clinicamente, atrofia testicular, diminuição da libido, ciclos estrais irregulares, anestro persistente, infertilidade, dentre outros. O excesso de glicocorticoides endógenos ou exógenos leva à poliúria e polidipsia em cães, por prejudicar a ação do ADH em ductos coletores e inibir a secreção hipofisária deste.

Efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores

A principal indicação terapêutica dos glicocorticoides deve-se aos seus potentes efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores (ver também *Capítulo 54*). Eles são capazes de bloquear desde as manifestações mais precoces do processo inflamatório, como dor, calor e rubor, até as mais tardias como reparação e proliferação tecidual. Os esteroides anti-inflamatórios afetam todos os tipos de resposta inflamatória, sejam elas suscitadas por patógenos invasores, estímulo físico ou químico, ou por uma reação imunológica inapropriada, como por exemplo as hipersensibilidades e as doenças autoimunes.

A natureza exata da ação dos glicocorticoides em animais domésticos não está totalmente elucidada. Uma das razões é que a maioria das pesquisas de seus efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores foi realizada em outras espécies, mais sensíveis à corticoidoterapia, como os coelhos, ratos, camundongos, e os seus resultados não são obrigatoriamente aplicáveis aos demais animais. Outro fato é que boa parte dos resultados descritos foram obtidos com estudos *in vitro* com doses suprafarmacológicas, não espelhando, portanto, a realidade do seu uso terapêutico.

Sabe-se que os anti-inflamatórios exercem suas funções atuando em vários aspectos da resposta orgânica às lesões, influenciando eventos celulares (polimorfonucleares e sistema linfoide), eventos vasculares e o metabolismo de mediadores pró-inflamatórios. Assim, nos leucócitos atuam de forma a diminuir a migração de neutrófilos para o sítio de lesão, ao mesmo tempo que estimula a sua liberação pela medula óssea, o que

resulta em neutrofilia. A incapacidade de penetrar no local da lesão provavelmente se deve a mudanças conformacionais da superfície celular, promovidas pelos glicocorticoides. A capacidade de eliminar organismos invasores, como bactérias, por meio de metabolismo oxidativo, é inibida pelos corticosteroides, como demonstrado em neutrófilos humanos e bovinos. Os macrófagos também são sensíveis aos efeitos inibitórios dos glicocorticoides na sua habilidade de fagocitar e eliminar organismos invasores. A imunidade celular também é afetada pelo fato de os glicocorticoides interferirem na apresentação dos antígenos aos receptores de membrana dos monócitos fagocitários. Por outro lado, a tão decantada habilidade de estabilizar membranas, e com isto impedir a liberação de mediadores químicos pró-inflamatórios, só pôde ser observada em exposição a doses suprafarmacológicas, não se reproduzindo em doses terapêuticas convencionais.

No sistema linfoide, sabe-se que doses farmacológicas de glicocorticoides levam à linfopenia. Nas espécies esteroide-sensitivas (coelhos, ratos e camundongos), a linfocitólise é o principal fator dessa diminuição no número de linfócitos circulantes. Já nas espécies esteroide-resistentes (humanos, cavalos, bovinos, cães e gatos), a linfopenia se deve à redistribuição dos linfócitos contidos no compartimento intravascular para os compartimentos extravasculares (linfonodos, baço, medula óssea e ducto torácico). Nestas últimas espécies somente as células linfoides de linhagem neoplásica sofrem lise em doses farmacológicas de glicocorticoides. Os linfócitos T são afetados mais severamente do que os linfócitos B, uma vez que constituem cerca de 70% do total de linfócitos circulantes. A redução no número de linfócitos do compartimento intravascular reduz a sua participação nas reações imunológicas e inflamatórias. A modulação, pelos glicocorticoides, da função dos linfócitos B pode ser direta ou indireta, mediada pelos efeitos sobre as populações de monócitos ou linfócitos T. Sabe-se que as células B sofrem um processo de ativação, proliferando-se em resposta aos fatores de crescimento produzidos pelos linfócitos T, como a interleucina 4, e se diferenciando para produzir imunoglobulinas. Os glicocorticoides inibem acentuadamente esta ativação e proliferação, embora pouca influência tenham sobre a produção de anticorpos.

Os eventos vasculares influenciados pelos glicocorticoides incluem a estabilização da integridade microvascular, por meio de eventos indiretos como a supressão das ações dos polimorfonucleares e da síntese de mediadores pró-inflamatórios (como as prostaglandinas) e de agentes vasoativos ou trombogênicos, cuja ação se mostra nociva à integridade vascular, permitindo a exsudação de fluidos.

No processo inflamatório, sua atuação se dá por meio da atuação no metabolismo dos mediadores imunoestimulantes e pró-inflamatórios. Assim, um dos mais importantes efeitos se dá pela inibição do fator de transcrição nuclear NF-κB, que aumenta a transcrição de genes de citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, moléculas de adesão celular, fatores de complemento, imunorreceptores e enzimas importantes no processo inflamatório, como a ciclo-oxigenase 2 (COX-2). O complexo GC-GR inibe diretamente o NF-κB via interação proteína-proteína, bem como aumenta a expressão de um fator inibitório do NF-κB, o IkB-α. Também no metabolismo do ácido araquidônico, caracterizado por uma série de eventos desencadeados a partir de uma lesão na membrana celular e cujos produtos finais desta cascata são as prostaglandinas do grupo 2 (PG-2), os leucotrienos e os tromboxanos, os glicocorticoides agem de forma a inibir a ação de enzimas-chave como a **fosfolipase A-2** e a **ciclo-oxigenase** (Figura 21.6). No caso da fosfolipase A-2, a sua inibição se dá tanto pelo bloqueio da transcrição gênica para a sua síntese, como pelo estímulo à produção de uma proteína, a **lipomodulina-1**, a qual inibe a atividade da fosfolipase A-2. Também a ciclo-oxigenase tem a sua expressão genética comprometida de maneira tônica.

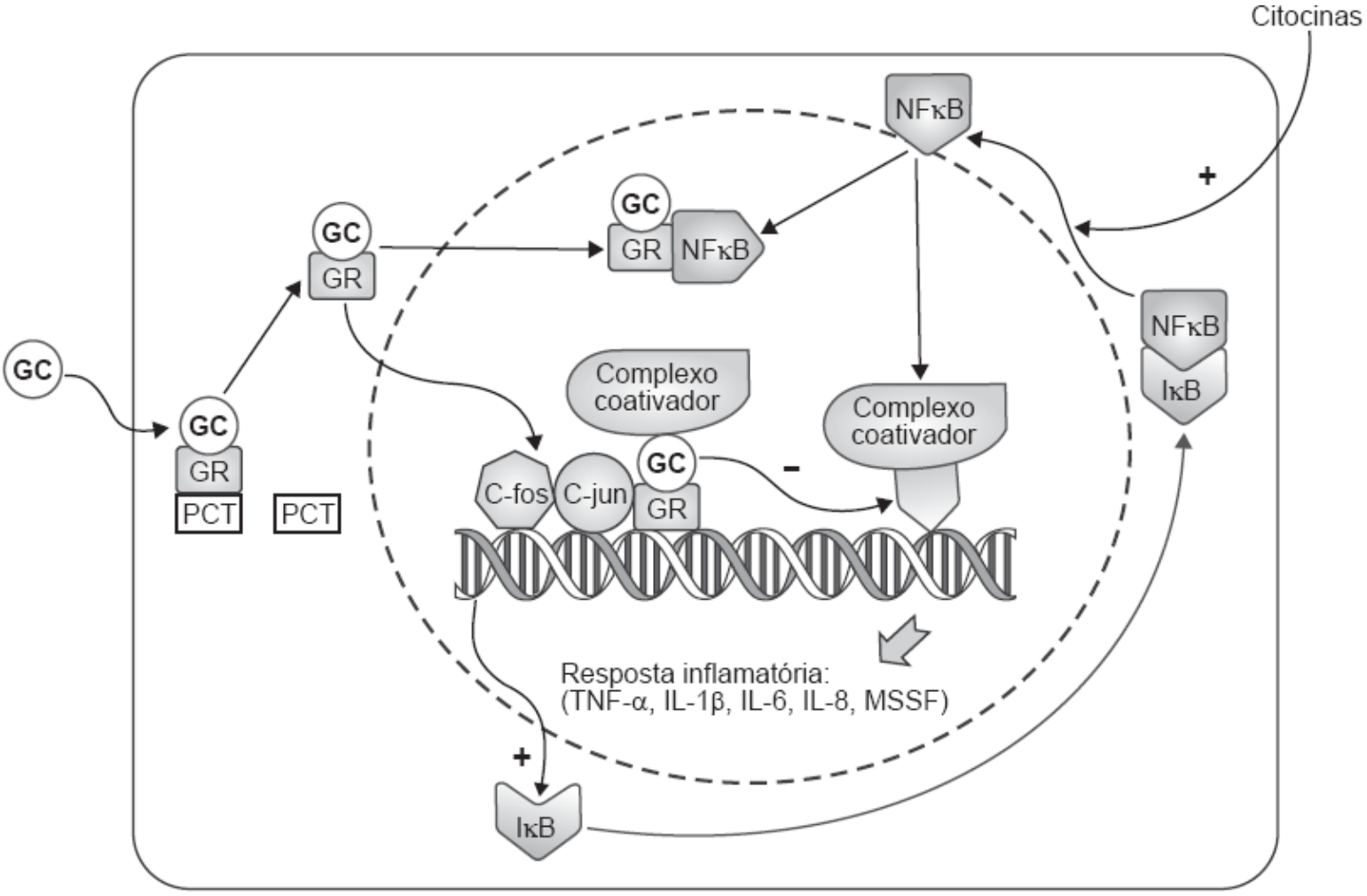
Estas propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras dos glicocorticoides sempre foram consideradas como efeitos farmacológicos e não fisiológicos, ao contrário de seus efeitos no metabolismo geral e na sua própria regulação. Entretanto, a hipótese mais aceita atualmente é de que os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores dos esteroides adrenais se estendam ao nível fisiológico, mantendo a resposta orgânica aos agentes de agressão dentro de limites aceitáveis, evitando uma resposta exagerada dos sistemas de defesa, o que ameaçaria a homeostase interna. Em outras palavras, as reações do organismo às situações de estresse do dia a dia são impedidas de se tornarem exacerbadas, o que levaria a danos ao organismo. O fato de ratos adrenalectomizados apresentarem reações inflamatórias amplificadas, tanto na intensidade como na duração, corrobora esta hipótese.

Implicações hemostásticas dos glicocorticoides

Os elevados níveis de glicocorticoide, cronicamente, na corrente sanguínea, podem acarretar um estado de hipercoagulabilidade sanguínea, haja vista a predisposição quatro vezes maior de pacientes humanos com doença de Cushing em desenvolver eventos tromboembólicos, sendo esta incidência ainda maior na população canina com hiperadrenocorticismo. Isto se deve em parte ao aumento de fatores pró-coagulantes, tais como II, V, VII, IX, X, XII, fibrinogênio e também à diminuição de um fator natural anticoagulante, a antitrombina. Estudos demonstram a elevação do complexo trombina-antitrombina em cães com hiperadrenocorticismo, que representa um marcador laboratorial da trombose. Obviamente, outros fatores associados a este quadro mórbido também colaboram para o desenvolvimento do tromboembolismo, como hipertensão, policitemia, trombocitose, obesidade, sepse etc.

PREPARAÇÕES FARMACOLÓGICAS

As preparações farmacológicas habitualmente utilizadas não diferem muito da estrutura molecular do cortisol endógeno. Todos os glicocorticoides disponíveis para o emprego terapêutico são obtidos ou por extração de fluidos e tecidos animais ou por oxidação microbiológica de outros esteroides, como colesterol ou estigmasterol; ou ainda por síntese parcial, usando material extraído de tecidos vegetais, como as sapogeninas. Os corticosteroides se apresentam em pós cristalinos, de coloração branca ou amarelada; são inodoros e estáveis ao ar e, na sua maioria, insolúveis em água, mas há alguns ésteres hidrossolúveis.



■ **Figura 21.6** O complexo glicocorticoide-receptor inibe diretamente a atuação do NF-κB por interação proteína-proteína e aumenta a expressão de um fator inibitório do NF-κB, o IkB. O sistema controlado pelo NF-κB é uma das principais vias de síntese de citocinas pró-inflamatórias. GR: receptor de glicocorticoide; NF-κB: fator de transcrição nuclear kappa B; IkB: fator de inibição do NF-κB; TNF-α: fator de necrose tumoral alfa; IL: interleucina; MSSF: fator solúvel estimulado por macrófagos.

De maneira geral, os glicocorticoides se apresentam como ésteres (acetato, benzoato, butirato, diacetato,

dipropionato, valerato), acetonidos ou sais (fosfato sódico, succinato sódico). Os ésteres e acetonidos se comportam como profármacos, liberando o fármaco matriz após hidrólise. Por esta razão, apresentam efeito mais prolongado. Além disto, a maioria dos glicocorticoides são insolúveis em água, não podendo ser administrados por via intravenosa; por esta via, somente as formas de fosfato sódico ou succinato sódico são aplicáveis.

Os glicocorticoides mais comumente prescritos, sintéticos em sua maioria, utilizados em Medicina Humana e Veterinária, são a hidrocortisona (cortisol), a cortisona, a prednisolona, a prednisona, a metilpredinisolona, a triancilona, a betametasona a dexametasona.

Outros glicocorticoides sintéticos comercializados no Brasil são: beclometasona, clobetazona, clobetasol, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, diflucortolona, fludroxicortida, flocinolona, fluormetalona, fluprednideno, halcinonida e prednicarbato.

Posteriormente, um análogo de glicocorticoide, a budesonida, foi desenvolvido com potente ação anti-inflamatória tópica e baixos efeitos sistêmicos, graças a sua alta afinidade pelos receptores de glicocorticoides e rápida conversão a metabólitos providos de mínima atividade biológica. Mais de 90% desta droga são metabolizados durante a sua primeira passagem pelo fígado na espécie humana.

Em seres humanos, a budesonida tem ação anti-inflamatória tópica no lúmen intestinal bastante desejável, sendo sua eficácia semelhante ao uso oral de prednisona, além de efeitos colaterais consideravelmente inferiores, permitindo seu amplo emprego na doença de Crohn ativa, que se caracteriza por intenso processo inflamatório de todo o trato gastroentérico, notadamente do intestino delgado, em seres humanos. É utilizada, ainda, como agente inalante no tratamento da asma, tanto em adultos quanto em crianças, com bons resultados.

A budesonida tem sido reformulada para uso em cães e gatos, sustentando sua principal vantagem de ser quase completamente degradada durante sua primopassagem na circulação portal. Há relatos de que seus efeitos colaterais possam corresponder a apenas 10% daqueles observados com doses equivalentes da prednisolona. Apesar disso, sabe-se que ocorre, da mesma maneira, a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e que a predisposição ao desenvolvimento de hepatopatia esteroidal, exclusiva da espécie canina, persiste. Sua aplicação em Medicina Veterinária tem sido restrita a doenças inflamatórias intestinais com sucesso relativo, embora a dosagem ideal ainda não esteja bem estabelecida.

Vias de administração

Todos os glicocorticoides são bem absorvidos de qualquer sítio de administração, podendo ser aplicados pelas vias tópica, oral, subcutânea, intramuscular, intralesional, intravenosa e inalatória. Para a escolha da via de administração, devem-se considerar diversos fatores, como o temperamento do animal, a personalidade e o estilo de vida do proprietário, a localização e a extensão do processo inflamatório, além da necessidade de se instituir uma terapia crônica ou aguda.

A via tópica é útil em determinadas situações em que há a necessidade de se obterem altas concentrações de corticosteroides em uma área restrita, com o mínimo de efeitos colaterais. Por outro lado, sendo os glicocorticoides permeáveis à barreira cutânea, podem levar à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e ao aparecimento de efeitos adversos, quando utilizados cronicamente, em áreas extensas ou que apresentem soluções de continuidade. O uso de pomadas otológicas à base de dexametasona a cada 12 h, durante 10 dias, por exemplo, leva à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que pode persistir por 14 dias. Determinados corticosteroides, como a prednisona e a cortisona, não têm efeito tópico, uma vez que, para tornarem-se ativos, devem sofrer redução hepática, sendo convertidos em hidrocortisona e prednisolona. Formulações mais recentes vêm sendo desenvolvidas para minimizar a ocorrência de efeitos sistêmicos, como o aceponato de hidrocortisona, que diminui a absorção e potencializa a ação no local de aplicação de um glicocorticoide considerado menos potente. Ou criação de novos compostos, como a mometasona, um glicocorticoide tópico potente (25 vezes mais potente do que a hidrocortisona), com baixos efeitos sistêmicos.

Visando-se a efeitos sistêmicos, dá-se preferência à via oral, devido ao fato de se poder controlar a dose, uma vez que a maioria dos medicamentos esteroides orais são de efeito intermediário (como a prednisolona e a prednisona), podendo ser interrompida assim que aparecerem os efeitos colaterais. É, portanto, a forma de

corticoidoterapia mais segura para administrações a longo prazo.

Os glicocorticoides injetáveis são em geral administrados por via subcutânea ou por via intramuscular, sendo a subcutânea mais comumente utilizada em Medicina Veterinária devido ao fato de ser menos dolorosa à aplicação, não suscitando reações contrárias dos animais tratados. A penetração no tecido e a duração de seu efeito são principalmente influenciadas pela sua apresentação química; e quanto menor a solubilidade do éster, maior a duração de seus efeitos. Assim, ésteres de insolubilidade moderada, como acetato, ou de insolubilidade exagerada, como a acetonida, permitem a permanência do medicamento no organismo por dias a meses. O fato de a via subcutânea ser a única admitida por alguns animais bravios é importante para a escolha desta rota, mesmo em condições de uso crônico. Nestes casos, uma opção adequada é o acetato de metilprednisolona, cujo tempo de permanência no organismo é prolongado por dias a semanas. Na via intravenosa é indicado o uso de esteroides de alta solubilidade, isto é, sob a forma de fosfatos ou succinatos, e em condições de uso agudas, ou sob a forma de pulsoterapia, ou seja, a administração parenteral de doses suprafarmacológicas de um esteroide de efeito rápido ou intermediário por um curto período de tempo (aproximadamente 3 dias).

O uso de glicocorticoides por nebulização pode ser de grande valia em doenças respiratórias, obtendo-se maiores concentrações da substância nos tecidos afetados, além de apresentar início de ação mais rápido. A aplicação de glicocorticoides, como o propionato de fluticasona, associados a broncodilatadores por meio de bombinhas, promove alívio imediato da broncoconstrição em gatos asmáticos. Há necessidade de um adaptador para viabilizar o uso dessas bombinhas em gatos, como por exemplo, um tubo plástico de aproximadamente 12 cm conectado de um lado ao inalador e de outro a uma máscara de anestesia, devendo-se, ainda, vedar a face do animal para otimizar a inalação da medicação.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS E POSOLOGIA

A principal indicação para os glicocorticoides é a terapia de reposição para os casos clínicos de insuficiência adrenal, isto é, nas situações de hipoadrenocorticismo. Entretanto, a grande maioria dos casos de uso de glicocorticoides é dirigida para fins anti-inflamatórios e imunossupressores. As situações que necessitam dos glicocorticoides para tais fins são inúmeras e as decisões que levam ao seu uso devem levar em conta o equilíbrio entre os efeitos benéficos do medicamento e os seus consequentes efeitos colaterais.

Pelo menos seis princípios terapêuticos devem ser considerados quando da glicocorticoidoterapia:

- A dose adequada para um determinado paciente deve ser ajustada em base de tentativas e erros e, no caso de se tratar de tratamento a longo prazo, a dose ideal deve ser ajustada periodicamente
- Uma única dose de um corticosteroide com ação rápida, mesmo que em concentrações elevadas, é virtualmente desprovida de efeitos colaterais
- Na opção por poucos dias de corticoidoterapia de efeito rápido, em doses baixas a moderadas, o aparecimento de efeitos indesejáveis é improvável, desde que não existam contraindicações
- Quando a terapia com glicocorticoides é prolongada para semanas a meses, a administração do medicamento em doses acima das necessidades fisiológicas aumenta a incidência de manifestações colaterais
- Com exceção dos casos de insuficiência adrenal, em que há necessidade do uso de glicocorticoides, as demais aplicações dos esteroides são de natureza sintomática, não atuando sobre a causa da doença e, portanto, não levando à cura
- A interrupção abrupta da medicação em casos de terapia crônica e em altas doses leva ao aparecimento de sintomas clínicos de privação, isto é, a uma situação de hipoadrenocorticismo.

Assim, a administração de glicocorticoides, nas suas várias indicações terapêuticas, deve ser orientada no sentido de usar a menor dose terapêutica durante o menor período de tempo, e que seja aplicado somente em situações em que outras terapias (p. ex., anti-inflamatórios não esteroidais) se mostraram ineficazes ou inaplicáveis. Os médicos-veterinários devem estar cientes de que o medicamento pode possivelmente agravar uma condição preexistente ou criar uma nova condição médica. O conhecimento das implicações clínicas antes

da prescrição desses agentes é fundamental. Em geral, a dose imunossupressora é cerca de 2 vezes maior do que a dose anti-inflamatória; esta, por sua vez, é cerca de 10 vezes maior do que as doses ditas fisiológicas.

Insuficiência adrenal

Como deve ser reforçado, a reposição esteroide no tratamento do hipoadrenocorticismo, endógeno ou iatrogênico, é a única indicação primária para o uso dos glicocorticoides, na qual se trata a causa e não as consequências. Nessas terapias de reposição pode-se empregar a prednisona, na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas (geralmente útil nos casos de insuficiência adrenal por uso abusivo de glicocorticoides exógenos). Nas situações de ausência ou diminuição concomitante da aldosterona (hipoadrenocorticismo primário), faz-se necessária a aplicação de esteroides que também tenham atividade mineralocorticoide, como a hidrocortisona, na dose de 0,5 a 1,1 mg/kg, a cada 24 h. Nos casos específicos das insuficiências adrenais agudas, em estados de choque hipovolêmico e desequilíbrio eletrolítico, faz-se necessária a administração de hidrocortisona (2 a 10 mg/kg, por via intravenosa), de dexametasona (1 a 4 mg/kg, por via intravenosa) ou de prednisolona (4 a 20 mg/kg, por via intravenosa).

Doenças imunomediadas

Doenças autoimunes

As doenças de natureza autoimune são relativamente comuns na clínica veterinária de pequenos animais, tendo-se como exemplos a anemia hemolítica e a trombocitopenia autoimunes, o lúpus eritematoso sistêmico, os pênfigos, as polineuropatias e as polimiosites. Nestes casos, os glicocorticoides são, muitas vezes, essenciais à manutenção da vida e, não raro, o seu uso deve ser crônico. As doses necessárias para se obter imunossupressão adequada são cerca de 2,2 a 6,6 mg/kg, por dia, de prednisolona ou prednisona, por via oral. Na fase de **indução,** esta dose pode ser dividida e fornecida a cada 8 ou 12 h, ou em dose total, a cada 24 h. Nos casos mais agudos ou mais graves, pode-se optar por corticosteroides de ação mais rápida e por via intravenosa, como o fosfato sódico de dexametasona, na dose de 0,3 a 0,6 mg/kg. Esta fase de indução deve durar de 7 a 10 dias, ou até a normalização clínica do paciente. Estabilizado o quadro, deve-se tentar uma dose mais baixa, de **manutenção**, na concentração de 2,2 mg/kg, a cada 24 h, nos primeiros 7 a 10 dias e, então, sempre que possível, instituir a corticoidoterapia em dias alternados. Uso de esteroides em dias alternados, ou a cada 3 dias, permite a recuperação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e minimiza o aparecimento de efeitos colaterais.

Na espécie equina, indica-se o uso de glicocorticoides na isoeritrólise neonatal (doença hemolítica do recém-nascido). Recomenda-se, neste caso, a administração de 5 a 20 mg de dexametasona, por via intramuscular. Ao contrário do que ocorre em potros, a hemólise imunomediada em animais adultos é de ocorrência rara; sendo recomendado para equinos, nesta faixa etária, o uso de dexametazona, por via intravenosa ou intramuscular, na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg, por dia, durante 2 dias, ou o a administração, por viaintramuscular, de prednisolona, dividida em 2 administrações diárias, também por 2 dias. Uma vez estabilizado o quadro, deve-se diminuir a dose de glicocorticoides, recomendando-se alternar os dias de administração do anti-inflamatório. A prednisona poderá substituir a prednisolona quando a doença estiver controlada.

Condições alérgicas

A maioria das doenças imunomediadas, originadas de reações inflamatórias contra agentes alergênicos, é controlável pelo uso de glicorticoides. Neste grupo de doenças incluem-se as dermatopatias alérgicas (tais como atopia, dermatite alérgica à picada de pulga ou outros ectoparasitas, dermatite alérgica de contato, hipersensibilidade alimentar), as reações a picadas de animais peçonhentos e também as doenças do sistema digestório e doenças broncopulmonares de natureza alérgica (esta última condição está descrita mais detalhadamente a seguir). Como já citado, as doses necessárias para o efeito anti-inflamatório (antialérgico) são menores do que as usadas para o efeito imunossupressor. Assim, em cães e gatos, recomenda-se a prednisona ou prednisolona na dose de 0,5 a 1,1 mg/kg, por via oral, a cada 24 h, na fase de indução, por 2 a 6 dias. Minimizando-se os sintomas, deve-se instituir a fase de manutenção com 50% da dose inicial, fornecidos diariamente no início e, posteriormente, em esquema de dias alternados. O tratamento pode se prolongar até a

identificação e retirada do agente alergênico, quando isto for possível. Na dermatite atópica canina, as diretrizes mais recentes (2015), elaboradas por um comitê internacional (International Committee on Allergic Diseases of Animals, ICADA), recomendam também o uso de glicocorticoides tópicos específicos, como *spray* de aceponato de hidrocortisona, nos quadros agudos, nos tratamentos crônicos e na prevenção das crises.

Nos casos de afecções gastrintestinais de natureza inflamatória imunomediada, a budesonida (as características deste medicamento foram anteriormente comentadas neste mesmo capítulo) é a indicada na dose (empírica) recomendada de 3 mg, por via oral, em cães, e 1 mg, em gatos. Comercialmente, há cápsulas de liberação controlada de 3 mg para uso oral (Entocort®), suspensão em *spray* nasal a 32 ou 64 µg/dose (Budecort Aqua®) e cápsulas com 200 ou 400 µg em pó para nebulização (Busonid®), dentre outros.

Em outras espécies animais, como os equinos, utilizam-se também, como primeira escolha, os glicocorticoides para o tratamento de alergias. Recomenda-se a administração de 400 a 600 mg de prednisona ou prednisolona, por via oral, diariamente, até a remissão dos sintomas. Deve-se diminuir gradativamente a dosagem do glicocorticoide, por semanas, até obter a menor dose possível que mantenha o animal sem a sintomatologia clínica.

Doenças brônquicas e pulmonares

Os corticosteroides também são amplamente utilizados no tratamento de doenças brônquicas e pulmonares obstrutivas, como a bronquite crônica e a asma, que acometem, principalmente, a espécie humana e a espécie felina. Trata-se de condições clínicas que envolvem reações imunológicas de hipersensibilidade do tipo I a alergênios inalados (como fumaça, agentes poluentes e irritantes, alergias, infecções, tabaco ou convívio com tabagistas etc.), os quais podem causar aumento da resistência das vias respiratórias, inflamação da árvore brônquica, aumento da produção de muco intraluminal e até fibrose nos casos crônicos.

Os glicocorticoides são essenciais nessas condições, pois reduzem a inflamação, estabilizam os mastócitos e diminuem a produção de muco. Além disso, apresentam efeitos sinérgicos com os broncodilatadores. São preconizados, preferencialmente, por via oral (prednisolona), por via parenteral naqueles animais intolerantes à medicação oral (metilprednisolona, por via intramuscular) e, atualmemte, sob a forma de inalação com o análogo esteroide propionato de fluticasona, na dose de 220 µcg, 2 vezes/dia, associado ao albuterol pela mesma via. Em casos brandos, essa associação por nebulização pode até substituir a administração de glicocorticoides e broncodilatadores por via oral ou parenteral. Um estudo realizado com gatos demonstrou que a terapia anti-inflamatória esteroide intranasal é capaz também de reduzir significativamente a resposta à exposição de alergênios tanto das vias respiratórias superiores quanto das inferiores, beneficiando aqueles animais de cujos agentes irritantes não puderam ser afastados. As apresentações farmacêuticas de fluticasona são, em sua maioria, *sprays* ou “bombinhas”, como Flixotide *spray*®, soluções nasais, como Flixonase aquoso® ou em pó para nebulização, a exemplo de Fluticaps®.

Os efeitos benéficos inalatórios de fluticasona (associada ao salbutamol) mostraram-se bastante significativos em crianças com grau leve de asma, no que diz respeito à melhora clínica e à função pulmonar. Este medicamento, portanto, pode ser promissor no tratamento de certas enfermidades broncopulmonares em animais; no entanto, há ainda a necessidade de mais estudos farmacocinéticos e ensaios clínicos animais que garantam proposições seguras de dosagens, eficácia e toxicidade.

Traumas articulares

O principal uso dos glicocorticoides na clínica de equinos é para o tratamento de traumas articulares. De maneira geral, a duração e a eficácia da corticoidoterapia variarão com o tipo de preparação usada, a gravidade do processo inflamatório e também o número de tratamentos, à base de glicocorticoide, previamente realizados. A administração deste medicamento se faz por via intra-articular com o objetivo de se minimizarem os efeitos sistêmicos produzidos pelos anti-inflamatórios esteroidais. A seguir serão apresentados os glicocorticoides aprovados para o uso por via intra-articular, bem como as dosagens preconizadas:

- **Acetonido de triancinolona**: 6 a 18 mg, dependendo do tamanho da articulação e da gravidade dos sintomas

- **Acetato de isoflupredona**: 5 a 20 mg, dependendo do tamanho da articulação
- **Acetato ou fosfato de sódio de betamesona**: 2,5 a 5 mℓ
- **Acetato de metilprednisolona**: 40 a 240 mg, dependendo do tamanho da articulação
- **Flumetasona**: 1,25 a 2,5 mg/dia.

Tanto a cortisona como a prednisona não são utilizadas por via intra-articular, uma vez que esses glicocorticoides precisam sofrer biotransformação hepática para formar cortisol e prednisolona, respectivamente.

O uso de glicocorticoides topicamente, como comentado anteriormente, tem o objetivo de minimizar o efeito sistêmico destes medicamentos; entretanto, a administração intra-articular poderá produzir efeitos intrassinoviais bastante sérios, tais como o decréscimo da elasticidade da cartilagem e da quantidade de glicosaminoglicano, produzindo progressiva degeneração da cartilagem; depósitos de cálcio na superfície hialina; adelgaçamento e fissura da cartilagem e também decréscimo tanto da viscosidade como do conteúdo do ácido hialurônico no fluido sinovial.

Contraindica-se o uso intra-articular dos glicocorticoides quando há infecção, dano estrutural e instabilidade da articulação. Também não se recomenda o uso de glicocorticoides quando o tratamento prévio com estes medicamentos não se mostrou efetivo.

Traumas e edemas cerebrospinais

Os glicocorticoides são comumente usados para o tratamento de casos de traumas dos sistemas nervoso central e periférico. São também frequentes as suas aplicações em casos de edemas e reações inflamatórias causadas por neoplasias ou infecções do tecido nervoso. Normalmente altas doses são necessárias para se obterem efeitos benéficos, principalmente nos casos traumáticos, a exemplo da administração da dexametasona (na dose de 2,5 a 5 mg/kg) ou de prednisona (na dose de 15 a 30 mg/kg), por via intravenosa, a cada 4 a 6 h, como demonstrado em gatos com traumatismos de medula espinal (induzidos experimentalmente). A terapia anti-inflamatória maciça para casos neurológicos é geralmente de curta duração, não havendo argumentos que corroborem a sua utilização em prazos além de 5 a 7 dias, dada a potencialidade de efeitos colaterais em doses tão elevadas. Mesmo dentro deste prazo de 5 a 7 dias, recomenda-se a diminuição gradativa da dosagem até níveis anti-inflamatórios após as primeiras 24 h de tratamento.

Choques

Na clínica de cães e gatos, os glicocorticoides têm sido recomendados em uma variedade de estados de choque, como o hemorrágico e os choques sépticos. Sabe-se que o estado de choque é consequência da má perfusão de órgãos e tecidos, sendo objetivos do tratamento o restabelecimento da perfusão tecidual e a normalização do volume intravascular. A corticoidoterapia alcança estes objetivos por meio da preservação da integridade da microvasculatura e da inibição dos eventos que levam à citotoxicidade e à atuação dos radicais livres.

O uso de glicocorticoide em quadros de choque deve ser baseado no emprego, o mais precoce possível, de doses elevadas de prednisona ou metilprednisolona, na dose de 15 a 30 mg/kg, por via intravenosa, ou dexametasona, na dose de 4 a 8 mg/kg, por via intravenosa (dosagem tanto para cães como para gatos). Alguns estudos demonstram que a introdução de corticoidoterapia após os 30 min iniciais da manifestação do quadro tem poucos efeitos benéficos quando comparada a uma atuação mais precoce. É importante ressaltar que os esteroides glicocorticoides não substituem nem suprimem a necessidade de uma fluidoterapia agressiva ou de outros tratamentos de suporte, como antibióticos e cardiotônicos, necessários. Atualmente, o uso de glicocorticoides no choque tem sido questionado em algumas formas de choque, especialmente nas condições de anafilaxia, em que o uso de epinefrina tem prioridade. Por outro lado, sabe-se que nos casos de choque séptico, pode-se estabelecer um quadro de insuficiência adrenal relativa e transitória, em que a reposição esteroide pode ser importante.

O uso de corticosteroides na terapia de choque em equinos é bastante duvidoso, sendo que vários trabalhos experimentais de choque, nessa espécie animal, não apresentaram resultados satisfatórios que justificassem o uso desses anti-inflamatórios.

Terapia antineoplásica

Os glicocorticoides podem ser usados como coadjuvante nas quimioterapias em virtude de seu efeito citotóxico, além de diminuírem o edema, o processo inflamatório e estimularem o apetite (os medicamentos empregados na terapia antineoplásica são apresentados no *Capítulo 53*). Os glicocorticoides podem também diminuir as náuseas, minimizar o vômito e atenuar a dor oncológica. No tecido linfoide, seu efeito de promoção de apoptose é evidente nas células cancerosas, sendo um coadjuvante muito utilizado na quimioterapia dos linfomas. Também podem ser utilizados para o controle glicêmico nos insulinomas e na hipercalcemia por malignidade. A prednisolona oral, em doses que variam de 0,5 a 1 mg/kg e a 2 mg/kg (linfomas), é o medicamento mais utilizado.

EFEITOS COLATERAIS

A natureza das terapias que se utilizam dos glicocorticoides é, antes de tudo, ambígua. Sabe-se que os efeitos benéficos obtidos pelo seu uso são pronta e seguramente alcançados. Por outro lado, sabe-se que o seu uso contínuo, em doses suprafisiológicas, leva ao aparecimento de inúmeros efeitos indesejáveis, os quais podem ser divididos em duas categorias: aqueles que resultam da interrupção do uso do medicamento e aqueles relacionados à potencialização das suas ações paralelas.

Precauções e contraindicações

Os glicocorticoides devem ser evitados, ou usados o mais criteriosamente possível quando da presença de condições como **doenças infecciosas**, devido à sua natureza imunossupressora; **hemorragias** e/ou **perfurações**, dada a sua interferência na vascularização, na secreção gástrica e nos mecanismos de reepitelização das mucosas; **diabetes melito**, uma vez que são hormônios hiperglicemiantes e antagônicos à ação da insulina; **pancreatites**, pela sua capacidade de aumentar a viscosidade das secreções pancreáticas, promover hiperplasia dos ductos pancreáticos e provocar lipemia; **doenças renais**, visto que os esteroides promovem o catabolismo proteico, com consequente aumento dos produtos nitrogenados e agravamento das situações de azotemia; e nas **cardiopatias**, visto que alguns esteroides sintéticos retêm a atividade mineralocorticoide, o que leva à retenção hídrica, piorando os estados congestivos. Ressalta-se que os glicocorticoides também interferem na secreção de diversos hormônios hipofisários, inibindo-a, como o TSH, o GH e as gonadotrofinas.

Insuficiência adrenal iatrogênica

Quando um animal é submetido a uma terapia prolongada com glicocorticoides, com sintomas de hiperadrenocorticismo, internamente este apresenta uma situação de supressão das secreções de CRH e ACTH, devido ao *feedback* negativo exercido no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal pelo corticosteroide exógeno. A deficiência de ACTH leva à atrofia das zonas *fasciculata* e *reticulata* adrenais. Assim, quando se interrompe bruscamente a terapia ou se expõe o paciente a situações de estresse (como traumas, infecções e procedimentos cirúrgicos), o animal se mostra incapaz de suprir as suas necessidades de glicocorticoides. Clinicamente, este quadro pode manifestar-se com sintomas de depressão, anorexia, oligodipsia, oligúria, distúrbios gastrintestinais ou choque agudo.

Hiperadrenocorticismo iatrogênico

O hiperadrenocorticismo iatrogênico é uma ocorrência mórbida relativamente comum nas situações de uso repetido de corticosteroides de depósito, embora, *a priori*, possa ocorrer durante a administração de qualquer preparação com glicocorticoides; isto inclui as vias de aplicação oral, tópica, oftálmica e ótica. Os animais com hiperadrenocorticismo iatrogênico apresentam, em maior ou menor grau, poliúria, polidipsia, polifagia, abdome abaulado, apatia, estridor respiratório, atrofia muscular, lesões cutâneas variadas como alopecia, hiperpigmentação e atrofia cutânea. As infecções são comuns, notadamente as cutâneas e geniturinárias. O ciclo estral se torna irregular ou ausente e, nos machos, ocorre diminuição da libido e da capacidade de fecundação. A osteopenia e as calcificações metastáticas e distróficas podem aparecer. A resistência insulínica

provocada pelos glicocorticoides pode levar ao quadro de intolerância à glicose e consequente diabetes melito. Não raramente, cães e gatos diabéticos apresentam em seu histórico o uso prévio de esteroides anti-inflamatórios.

Existem variações individuais na exibição dos efeitos colaterais, sendo alguns animais mais resistentes do que outros nas manifestações dos sintomas clínicos do hiperadrenocorticismo. Isto provavelmente se deve a diferenças nos níveis de proteínas carreadoras, concentração de receptores, absorção, metabolismo e excreção do medicamento. Assim, pode-se observar manifestações de hipercortisolismo em intervalos de tempo que variam de semanas a anos, utilizando-se a mesma droga, na mesma dose, em animais distintos. E mesmo os sintomas podem se apresentar isolados (somente poliúria e polidipsia, por exemplo) ou em sua dramática totalidade.

BIBLIOGRAFIA

Behrend, E.N.; Grecco, D.S. Clinical aplications of glucocorticoi therapy in nonendocrine disease. In: *Kirk's current Veterinary therapy XII*. Eds. R.W. Kirk & J.D. Bonagura. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1995. p. 406-13.

Bordeau, P.; Paragon, B.M. Alternatives aux corticoids en dermatologie des carnivores. *Rec Méd Vét*., v. 168, p. 645-60, 1992.

Calvert, C.A.; Cornelius, L.M. Avoiding the undesirable effects of glucocorticoid hormone therapy. *Vet Med*., v. 84, p. 846-56, 1990.

Calvert, C.A.; Cornelius, L.M. Corticosteroids hormones: endogenous regulation and the effects of exogenous administration. *Vet Med*. v. 84, p. 810-823, 1990.

Calvert, C.A.; Cornelius, L.M. The differences among glucocorticoid preparation. *Ve. Med*., v. 84, p. 860-865, 1990.

Calvert, C.A.; Cornelius, L.M. The most common indications for using corticosteroid hormones in veterinary practice. *Vet Med*., v. 84, p. 826-845, 1990.

Chastainn, C.B.; Ganjam, V.K. *Clinical endocrinology of companion animals*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986. 568 p.

Clarck, W.G.; Bratter, M.D.; Johnson, A.R. Adrenal steroids. In: *Goth's Medical pharmacology*. Eds. W.G. Clarck, M.D. Bratter, A.R. Johnson. St. Louis: The C. V. Mosby Co.; 1988. p. 543-57.

Clark, J.H.; Schrader, W.T.; O'malley, B.W. Mechanisms of action of steroid hormone. In: *Williams textbook of endocrinology*. Eds. J.D. Wilson & D.W. Foster. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1992. p. 35-56.

Corcoran, B.M.; Foster, D.J.; Fuentes, V.L. Feline asthma syndrome: a retrospective study of the clinical presentation in 29 cats. *Journal of Small Animal Practice*, v. 36, n. 11, p. 481-8, 1995.

De Benedictis, F.M.; Del Giudice, M.M., Vetrella, M.; Tressanti, F.; Tronci, A.; Testi, R.; Dasic, G. Nebulized fluticasone propionate vs. budesonide as adjunctive treatment in children with asthma exacerbation. *Journal of Asthma*, v. 42, n. 5, p. 331-6, 2005.

Fardet, L.; Fève, B. Systemic glucocorticoid therapy: a review of its metabolic and cardiovascular adverse events. *Drugs*, v. 74, p. 1731-1745, 2014.

Ghubash, R.; Marsella, R.; Kunkle, G. Evaluation of adrenal function in small-breed dogs receiving otic glucocorticoids. *Veterinary Deramatology,* v. 15, n. 6, p. 363-8, 2004.

Grecco, D.S.; Behrend, E.N. Corticosteroid withdrawal syndrome. In: *Kirk's current veterinary therapy XII*. Eds. R.W. Kirk & J.D. Bonagura. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1995. p. 413-15.

Harjubs, J.D.; Carney, J.M.; Tobin, T. Clinical use and characteristics of the corticosteroids. *Vet Clin N Am*. (Equine Practice), v. 9, p. 543-562, 1993.

Haynes, R.C.; Murad, F. Adrenocorticotropic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of adrenocortical steroid biosynthesis. In: *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of Therapeutics*. 7. ed. Eds. Gilman, A.G.; Goodman, L.S.; Rall T.W.; Murad, F. New York: MacMillan Publishing Co.; 1985. p. 1459-89.

Jacoby, R.C.; Owings, M.D.; Oretga, T..; Gosselin, R.; Feldman, E.C. Biochemical basis for the hypercoagulable state seen in cushing syndrome. *Arch Surgery*, v. 136, p. 1003-7, 2001.

Korolkovas, A. Corticoides. *Rev Bras Med*., n. 51, v. 8, p. 4-15, 1994.

McDonald, R.K.; Langston, V.C. Use of corticosteroids and nonsteroidal anti-inflamatory agents. In: *Textbook of veterinary internal medicine*. 4. ed. Eds Ettinger, S.J.; Bonagura, J.D. Philadelfia: W.B. Saunders Co.; 1995. p. 284-293.

Morais, H.A. Doenças brônquicas em gatos: asma e bronquite crônica. In: Souza, H.J.M. *Coletâneas em medicina e cirurgia*

felina. 1. ed. L.F. Livros de Veterinária Ltda; 2003, p. 147-53.

Muller, G.H.; Kirk, R.W.; Scott, D.W. Cutaneous endocrinology. In: *Small animal dermatology*. In: Muller, G.H.; Kirk, R.W.. Scott, D.W. 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1989. p. 492-560.

Norris, D.O. *Vertebrate endocrinology*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1977. 505 p.

Olivry, T.; DeBoer, D.J.; Favrot, C.; Jackson, H.A.; Mueller, R.S.; Nuttall, T.; Prélaud, P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Veterinary Research*, v. 11, p. 210, 2015.

Orth, D.N.; Kovacs, W.J.; Debold, R. The adrenal cortex. In: *Williams textbook of endocrinology*. Wilson, J.D.; Foster, D.W. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1992. p. 489-582.

Rang, H.P; Dale, M.M.; Ritter, J.M.; Gardner, P. Corticotropin and adrenal steroids. In: *Pharmacology*. Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M.; Gardner, P. New York: Churchil Livingstone; 1995. p. 433-45.

Rang, H.P; Dale, M.M.; Ritter, J.M.; Gardner, P. Local hormones, inflamation and allergy. In: *Pharmacology*. Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M.; Gardner, P. New York: Churchil Livingstone; 1995. p. 215-45.

Reusch, C.E. Glucocorticoid therapy. In: *Canine and feline endocrinology*. Feldman, E.C.; Nelson, R.W.; Reusch, C.E.; Scott-Moncrieff, J.C.R.; Behrend, E.N. 4. ed. St. Louis: Elsevier-Saunders; 2015. p. 555-577.

Scott, D.W. Rational use of glucocorticoids in dermatology. In: *Kirk's current veterinary therapy XII*. Kirk, R.W.; Bonagura, J.D. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1995. p. 573-80.

Semrad, S.D.; Moore, J.N. Endotoxemia. In: *Current veterinary therapy in equine medicine*. Robinson, N.E. (Ed.). Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1987, p. 81-87.

Small, M.; Lowe, G.D.; Forbes, C.D.; Thomson, J.A. thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology*, v. 19, p. 503-11, 1983.

Tattersfield, A.E.; Harrison, T.W.; Hubbard, R.B.; Mortimer,K. Safety of inhaled corticosteroids. *The Proceedings of the American Thoracic Society*, 1, p. 171-5, 2004.

Todd, C.H.; Moore, J.N. Anti-inflammatory and immune support in endotoxemia and septicemia. *Vet Clin N Am*. (Equine Practice), v. 10, p. 535-547, 1994.

Tumtlty, J.W.; Broussard, J.D.; Steiner, J.M.; Peterson, M.E.; Williams, D.A. Clinical effects of short-term oral budesonide on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in dogs with inflammatory bowel disease. *Journal of the American Hospital Association*, v. 40, p. 120-123, 2004.

Whelan, G.J.; Blumer, J.L.; Martin, R.J.; Szefler, S.J. Fluticasone propionate plasma concentration and systemic effect: effect of delivery device and duration of administration. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 116, n. 3, p. 525-30, 2005.

Wood, R.A.; Eggleston, P.A. The effects of intranasal steroids on nasal and pulmonary responses to cat exposure. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, n. 151, v. 2 Pt 1, p. 315-20, 1995.

Wooley, M.J.; Denburg, J.A.; Ellis, R.; Dahlback, M.; O'byrne, P.M. Allergen-induced changes in bone marrow progenitors and airway responsiveness in dogs and the effect of inhaled budesonide on these parameters. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology,* v. 11, n. 5, p. 600-6, 1994.

Zenoble, R.D.; Kemppainen, R.J. Adrenocortical suppression by topically applied corticosteroids in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 191, p. 685, 1987.

SEÇÃO 6

Sistema Cardiovascular

22

Agentes Hematopoéticos, Hemostáticos e Anticoagulantes

Célia Aparecida Paulino | Domenica Palomaris Mariano de Souza

INTRODUÇÃO

A **hematopoese** (ou hematopoiese) é um processo fisiológico dinâmico e hierárquico envolvendo a produção de células-tronco indiferenciadas que dão origem às células do sangue (glóbulos vermelhos e glóbulos brancos) e às plaquetas (fragmentos de megacariócitos). Na vida pós-natal esse processo ocorre, sobretudo, na medula óssea e depende do suprimento constante de vitamina B_9 (ácido fólico) e vitamina B_{12} (cianocobalamina), além da presença de fatores de crescimento hematopoéticos (proteínas que regulam a proliferação e a diferenciação das células hematopoéticas).

O **sistema hematopoético** fornece diariamente ao organismo dos vertebrados cerca de mais de 100 bilhões de células sanguíneas maduras de curta duração que realizam inúmeras funções, como o transporte de oxigênio, a imunidade e a remodelação de tecidos. O sangue, a medula óssea, os linfonodos e o timo são os principais componentes desse sistema, que tem como órgãos auxiliares o baço, o fígado e os rins.

O **sangue** representa cerca de 8% do peso corpóreo total e é composto de plasma sanguíneo e de elementos figurados, que são os **glóbulos vermelhos** (ou hemácias ou eritrócitos), **glóbulos brancos** (ou leucócitos) e **plaquetas** (ou trombócitos).

A **irrigação sanguínea** contínua é necessária para a manutenção de todas as funções vitais do organismo. A diminuição desta irrigação reduz a capacidade funcional das células, e a sua interrupção completa ocasiona disfunções graves do metabolismo celular, com alterações irreversíveis no sistema nervoso central em poucos minutos. Dentre todas as funções do sangue, é destacado seu papel essencial na defesa do organismo (imunidade) e na hemostasia.

Fora dos vasos sanguíneos, o sangue coagula-se rapidamente e, a partir do coágulo formado, há exsudação do **soro sanguíneo**, após algumas horas. Se a coagulação sanguínea for evitada com substâncias anticoagulantes (como, por exemplo, a heparina, o EDTA, e outros), podem ser separados os **elementos figurados** mediante centrifugação, obtendo-se o **plasma sanguíneo**, que se diferencia do soro por conter o fibrinogênio e diferentes precursores dos fatores de coagulação.

Todos os vários componentes do sangue contribuem para a manutenção da homeostasia no organismo. Todavia, as hemácias representam mais de 99% das células sanguíneas e sua principal função é transportar hemoglobina que, por sua vez, transporta o oxigênio dos pulmões para os diversos tecidos, dentre outras funções. Assim, a medula óssea deve formar continuamente grandes quantidades de hemácias **(eritropoese)**, além de outras células do sangue (**hematopoese**), necessárias às funções normais do organismo.

Por outro lado, a manutenção do sangue dentro dos vasos sanguíneos também é vital para a integridade do organismo. Desta forma, a **hemostasia** é uma função fisiológica caracterizada por um conjunto de mecanismos

necessários para a função de contenção do sangue nos vasos, bem como para a manutenção da sua fluidez.

A hemostasia depende do mecanismo de **coagulação sanguínea**, importante na proteção do organismo contra as hemorragias e de um mecanismo oposto ao da coagulação, que é a **fibrinólise**, importante para impedir a formação de trombos ou coágulos sanguíneos no organismo. Assim, o processo básico da hemostasia pode ser dividido em diferentes fases que se sobrepõem, e os eventos de uma promovem o desenvolvimento das fases subsequentes.

Um dos exames laboratoriais mais frequentemente realizados para avaliação do sangue é o hemograma, uma combinação de testes que incluem contagem de hemácias, leucócitos e plaquetas, contagem diferencial de leucócitos, observação da morfologia das células do sangue, dosagem de hemoglobina, medida do hematócrito e o cálculo dos índices hematimétricos, ou seja, o volume corpuscular médio (VCM), a hemoglobina corpuscular média (HCM) e a concentração da hemoglobina corpuscular média (CHCM).

A determinação laboratorial desses parâmetros associada ao exame microscópico do esfregaço de sangue periférico, permite a caracterização das anemias, cujo diagnóstico mais preciso poderá ser realizado a partir de avaliações posteriores que incluem as dosagens séricas de ferro, ferritina, vitamina B_{12} e ácido fólico (**agentes hematopoéticos ou hematínicos**), bem como a análise microscópica de esfregaços de medula óssea.

Os resultados oriundos do exame de sangue completo fornecem informações importantes que contribuem para o diagnóstico e tratamento de várias doenças. Todavia, este capítulo dará ênfase às células vermelhas do sangue (eritrócitos).

MECANISMO GERAL DA ERITROPOESE

A eritropoese é um processo dinâmico que envolve especificamente a formação de eritrócitos (ou hemácias ou glóbulos vermelhos) pela **medula óssea** (na fase de vida pós-natal), controlado pela eritropoetina e dependente de vários elementos, como vitaminas e minerais.

A função primária das hemácias (ou eritrócitos ou glóbulos vermelhos) é o transporte de oxigênio dos pulmões para os tecidos. Estas células têm vida bastante limitada, renovando-se continuamente; nos mamíferos, vivem entre 50 e 120 dias, podendo chegar a 160 dias, dependendo da espécie animal e, nas aves, entre 30 e 40 dias.

A velocidade de produção de hemácias no organismo aumenta em qualquer condição em que haja redução da quantidade de oxigênio que chega aos tecidos, ou seja, em um estado de hipoxia (por insuficiência cardíaca, doenças pulmonares ou outras causas) ou anemia (por diversas etiologias), a medula óssea é estimulada a aumentar a produção de hemácias para serem lançadas na circulação. Em geral, este estado compensatório ocorre em cerca de 48 h, atingindo seu ponto máximo dentro de mais 3 a 5 dias. O retorno à normalidade clínica promove, então, uma diminuição do estímulo para a eritropoese.

Por outro lado, a oxigenação inadequada (hipoxia) dos centros eritropoéticos da medula óssea não é um estímulo direto para o aumento da eritropoese, mas depende ativamente de um fator circulante que é a eritropoetina (ou fator estimulante da eritropoese), liberado principalmente em resposta à hipoxia renal.

O organismo mantém a massa circulante total de hemácias regulada dentro de limites muito estreitos, para que a quantidade destas células seja suficiente para a adequada oxigenação dos tecidos.

Assim, as alterações no nível de oxigênio são dependentes de adaptações fisiológicas agudas ou prolongadas. As adaptações agudas incluem o aumento da frequência respiratória e cardíaca, vasoconstrição e mudanças no volume sanguíneo, que não podem ser sustentadas. Portanto, a eritropoese é uma adaptação a longo prazo com o objetivo de aumentar a capacidade de transporte de oxigênio, por meio do aumento da concentração de hemácias e de hemoglobina.

Esta homeostasia é mantida por um sistema de controle muito sensível, que envolve três fatores: a quantidade de oxigênio que chega às células do organismo, a substância eritropoetina e os centros eritropoéticos da medula óssea.

Além disso, enfermidades e condições ambientais podem alterar o estreito equilíbrio entre a produção e a destruição dos eritrócitos. As causas potenciais para a produção ineficiente de eritrócitos incluem defeitos nos

sítios de ligação de O_2, excesso nos inibidores da eritropoese e concentrações inadequadas de agentes estimulantes da eritropoese.

ELEMENTOS ESSENCIAIS PARA A HEMATOPOESE, COM ÊNFASE NA ERITROPOESE

Eritropoetina

A eritropoetina (EPO) é uma glicoproteína produzida pelos rins, que atua como fator de crescimento hematopoético primário, controlando a diferenciação, a proliferação e a sobrevivência dos progenitores eritroides da medula óssea, em reposta à hipoxia tecidual. A EPO é um hormônio, principal regulador da eritropoese, pois estimula a diferenciação e a proliferação medular de células-tronco precursoras de eritrócitos, diminuindo seu tempo de maturação e, consequentemente, aumentando a liberação de reticulócitos (eritrócitos imaturos) na circulação.

Os níveis séricos de EPO estão diretamente relacionados à produção dos eritrócitos e, em condições normais, esses níveis são modificados pelas baixas tensões de oxigênio; deste modo, quando ocorre anemia, os rins produzem maior quantidade de EPO, que sinaliza a medula óssea sobre a necessidade de maior produção de eritrócitos. Na presença da EPO as células precursoras dos eritrócitos da medula óssea proliferam e diferenciam-se em eritrócitos maduros. Já na ausência da EPO estas células entram em apoptose (um tipo de morte celular geneticamente programada).

A síntese da EPO nos adultos ocorre predominantemente nas células corticais dos rins (90%), e o fígado é o principal local extrarrenal dessa síntese (10%), especialmente no estágio fetal. Embora o mRNA de EPO seja detectado nas células do fígado, do baço, dos pulmões, dos testículos e do cérebro, estas não são capazes de substituir as células corticais dos rins na produção de EPO.

Os níveis séricos de EPO são diretamente afetados pelas baixas tensões de oxigênio e encontram-se aumentados na hipoxia tecidual (como ocorre nas anemias e isquemias), na baixa concentração de oxigênio arterial e nas perdas da viabilidade dos eritrócitos. Um mecanismo de *feedback* parece regular a produção de EPO, assegurando que a produção de eritrócitos seja suficiente para prevenir anemia e não seja tão elevada para causar policitemia, viscosidade sanguínea e riscos cardiovasculares. O fator indutor de hipoxia (FIH), sensível à presença de oxigênio, regula a transcrição do gene da EPO nos rins.

Com a hipoxia renal, ocorre a liberação da enzima denominada fator eritropoético renal, que penetra na circulação e interage com o eritropoetinogênio (precursor inativo de origem hepática). A partir desta interação é formada a eritropoetina (substância ativa), especialmente nos rins, que é liberada na circulação e alcança a medula óssea, local da sua ação.

O sensor primário da célula-alvo renal parece ser o receptor A_2 de adenosina; este receptor estimula a proteína G para aumentar a adenilciclase (2º mensageiro intracelular), levando à produção de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), ativação de proteinoquinase A e fosforilação proteica. Outros estímulos para aumentar a adenilciclase e a secreção de eritropoetina são os prostanoides (PG-E_2 e PG-I_2), a água oxigenada e os radicais livres superóxidos, gerados durante a hipoxia.

São funções primárias da EPO: manter a massa de eritrócitos e hemoglobina diariamente constantes e acelerar a reposição de eritrócitos após hemorragia. Entretanto, a ação da EPO pode ser aumentada por influência de hormônios, como a testosterona e a somatotropina, e do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1).

A maior contagem de eritrócitos e a maior concentração de hemoglobina observadas em machos, em comparação com as fêmeas, são resultantes do estímulo à eritropoese desencadeado pelos hormônios androgênicos e, ao contrário, da sua inibição pelos hormônios estrogênicos.

Vários agentes podem aumentar ou diminuir a secreção de eritropoetina, tais como:

- Agentes que aumentam a secreção
  - Agonistas de receptores A_2 de adenosina

- Agonistas β_2-adrenérgicos
  - Radicais livres
  - Prostanoides
  - Vasopressina
  - Serotonina
  - Prolactina
  - Hormônio do crescimento
  - Tiroxina
- Agentes que diminuem a secreção
  - Inibidores da ciclo-oxigenase (anti-inflamatórios)
  - Estrógenos
  - Agentes alquilantes
  - Bloqueadores β_2-adrenérgicos
  - Bloqueadores de canais de cálcio.

O constante padrão do fluxo sanguíneo e do consumo de oxigênio pelas células corticais dos rins que expressam a EPO favorece a produção regulada desse hormônio. Em ratos foi necessária a redução de 50% do fluxo renal para promover a formação de EPO. Situações clínicas caracterizadas por insuficiência renal crônica grave ou doenças renais que incapacitam o organismo para produzir EPO podem gerar quadros anêmicos pela redução da concentração plasmática deste hormônio. De fato, em um estudo retrospectivo desenvolvido em cães com insuficiência renal crônica, de raças e idades variadas, foi observada anemia não regenerativa comprovada pela diminuição de reticulócitos na circulação.

A clonagem do gene da EPO, bem como a produção da EPO recombinante humana (rHu-EPO), produzida pela tecnologia do DNA recombinante, permitiu a ampla utilização da EPO para melhora da qualidade de vida de pacientes que necessitavam de sucessivas transfusões de sangue, e no tratamento de anemias graves. Todavia, esta eritropoetina também passou a ser ilegalmente usada para aumentar o desempenho físico, já que aumenta o suprimento de oxigênio; assim, além de ser considerada uma forma de *doping*, este uso indevido da eritropoetina traz sérios riscos à saúde, pois induz excessiva eritropoese, que pode causar aumento da viscosidade sanguínea, hipertensão, tromboembolismo e até morte.

Antes do desenvolvimento da rHu-EPO, a transfusão de sangue era a terapia comumente utilizada para tratamento dessas anemias. Mas, vale ressaltar que a transfusão de sangue apresenta riscos importantes e a obtenção de sangue é limitada, especialmente em animais; ainda, podem ocorrer reações imunes graves após a transfusão de sangue.

Neste sentido, a rHu-EPO tem sido utilizada primariamente no tratamento de anemias graves associadas a doenças renais em estágio terminal, a distúrbios imunossupressivos e a tratamentos quimioterápicos contra certos tipos de câncer. Adicionalmente, a rHu-EPO tem sido indicada para anemias associadas a câncer (incluindo as mielodisplasias), as anemias das doenças crônicas e as anemias associadas à imunodeficiência. A utilização da rHu-EPO também é recomendada em pacientes com doenças renais crônicas em estágio terminal, sem diálise, para induzir aumento de hemoglobina e melhorar a qualidade de vida desses doentes.

Em Medicina Veterinária, a rHu-EPO tem especial utilização na anemia associada a distúrbio renal crônico e, de forma menos comum, durante o tratamento quimioterápico de pacientes com câncer, nos distúrbios hematológicos, em gatos com anemia infecciosa felina e em situações pré-operatórias que podem envolver grande perda de sangue.

As vias intravenosa, subcutânea e intraperitoneal são as formas de administração mais comuns da rHu-EPO. No entanto, a melhor relação custo-benefício é a administração subcutânea, 2 ou 3 vezes/semana. A eritropoetina está disponível para injeção intravenosa, com meia-vida plasmática de cerca de 10 h, ou para injeções subcutâneas, cujas concentrações plasmáticas máximas ocorrem dentro de 5 a 24 h. A aplicação de 3 injeções semanais é suficiente para alcançar uma resposta terapêutica adequada.

Ainda, o estímulo para eritropoese demanda maiores quantidades de ferro, e muitos pacientes com doença renal crônica apresentam quantidades inadequadas desse oligoelemento para satisfazer as crescentes exigências da medula óssea. Assim, o tratamento com rHu-EPO deve ser acompanhado de suplementação de ferro, por meio de injeções de ferro-dextrana e de avaliação hematológica semanal. Na literatura, há relato de insuficiência renal crônica, em gato, acompanhada de anemia arregenerativa, leucopenia, alterações renais e outras que, após tratamento com eritropoetina humana (1 injeção, 3 vezes/semana, durante 3 semanas), apresentou significativa melhora clínica, confirmada pelo exame hematológico. De modo semelhante, em cães anêmicos por doença renal crônica (sem aplasia de células vermelhas) tratados pelo período de 1 ano, a rHu-EPO estimulou a produção de eritrócitos, melhorou o apetite e aumentou a atividade geral e o ganho de peso do animal; todavia, não houve restabelecimento da produção de eritrócitos em cães anêmicos por doença renal crônica com aplasia de células vermelhas.

Entre os tipos disponíveis da rHu-EPO para uso terapêutico encontram-se as **apoetinas** (epoetina alfa, epoetina beta, epoetina ômega e epoetina delta). Tais denominações dependem do método de obtenção de cada EPO e as formulações comerciais de cada uma possuem perfis farmacocinéticos distintos.

Novas classes de EPO foram desenvolvidas com o objetivo de estender a meia-vida da rHu-EPO. A darbepoetina alfa (DARB) é um derivado da EPO que contém dois grupos de hidratos de carbono mais do que a proteína nativa e possui meia-vida três vezes mais longa, menor afinidade de ligação com o receptor e melhor atividade *in vivo* tanto em seres humanos como em animais, quando comparada à rHu-EPO alfa. A utilização da DARB em pacientes anêmicos mostrou-se eficaz na manutenção nos níveis de hemoglobina. Estudo clínico em cães com insuficiência cardíaca e sem anemia revelou que a monoterapia por longo período com a DARB impede a disfunção ventricular esquerda progressiva e atenua a remodelação global e estrutural do ventrículo esquerdo do miocárdio.

Contudo, o uso terapêutico da EPO desencadeia efeitos colaterais, especialmente em pacientes que possuem níveis elevados de hemoglobina. Os principais efeitos descritos em seres humanos são: aumento da incidência de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral e morte. Estes eventos estão relacionados à expressão dos receptores da EPO, localizados em células do endotélio, cérebro, tecido cardiovascular e outras. Embora a expressão desta glicoproteína seja menor que nos sítios de regulação da eritropoese, esta expressão aumenta na presença da EPO de origem exógena.

Ressalte-se que existem outros fatores de crescimento hematopoético, que são produzidos por meio da tecnologia do DNA recombinante, e que exercem efeitos complexos sobre a função de diferentes tipos de células, hematológicas e não hematológicas. Porém, seu uso clínico é mais restrito à Medicina Humana, especialmente em função do seu alto custo.

Ferro

Vários processos biológicos vitais como produção de energia oxidativa, transporte de oxigênio, respiração mitocondrial, inativação dos radicais livres de oxigênio necessitam da participação do ferro.

Pela sua capacidade de receber ou doar um elétron, o ferro pode estar presente no organismo nas formas: reduzida +2 (Fe^{2+} ou ferro bivalente ou ferro ferroso) ou oxidativa +3 (Fe^{3+} ou ferro trivalente ou ferro férrico). Essas mudanças no estado de oxidação podem desencadear a produção de espécies reativas de oxigênio, responsáveis por danos celulares e teciduais. Para evitar tais danos, no organismo dos vertebrados o ferro está geralmente associado às proteínas de transporte, auxiliares ou de armazenamento.

A eritropoese é o processo biológico que mais demanda ferro para a síntese da molécula heme e incorporação de moléculas de hemoglobina; neste sentido, o ferro forma o núcleo do anel hêmico de ferro-porfirina que, ao se ligar a cadeias de globina, dá origem à hemoglobina. Os eritrócitos circulantes são constituídos principalmente de hemoglobina contendo quatro moléculas heme, que são constituídas de ferro bivalente ou ferroso (Fe^{2+}), capaz de fixar o oxigênio (O_2) de forma reversível. Em mamíferos, parte do ferro presente no organismo circula como hemoglobina, que se liga ao oxigênio, de modo reversível, transportando-o dos pulmões para os tecidos.

A deficiência de ferro provoca anemia ferropriva, que se caracteriza por uma anemia do tipo microcítica hipocrômica, ou seja, ocorre formação de hemácias pequenas e com hemoglobina insuficiente. Essa deficiência

é a causa mais comum de anemia crônica, e leva o organismo a adaptações cardiovasculares.

O ferro da dieta é classificado como hêmico ou não hêmico. Como o ferro não hêmico da dieta apresenta-se principalmente na forma férrica (Fe^{3+}), há necessidade de conversão para a forma ferrosa (Fe^{2+}), o que pode ser estimulado pela ingestão de vitamina C (ácido ascórbico); esta vitamina promove redução do ferro férrico (Fe^{3+}) e a formação de complexos solúveis de ferro-ascorbato, o que aumenta a absorção de ferro ferroso.

O baixo pH estomacal associado à ação de enzimas proteolíticas é responsável pela dissociação da molécula heme das heme-proteínas. No duodeno ocorre a endocitose da forma ferrosa ou ferro heme (Fe^{2+}) mediada pela proteína transportadora de heme-1 (HCP-1). O ferro hêmico é transportado através da membrana apical dos enterócitos pelas proteínas transportadoras de metal divalente (DMT-1).

O fígado é o local onde estão as maiores reservas orgânicas de ferro não funcional. Este órgão produz a **transferrina**, uma proteína de transporte plasmático do ferro na sua forma férrica (Fe^{3+}).

A transferrina tem como função captar o ferro do seu principal local de absorção (instestino) e dos locais onde ocorre a degradação da hemoglobina (fígado e baço), além de transportar o ferro até os locais de utilização para os precursores eritroides (medula óssea) e de armazenamento de ferro (medula óssea, fígado e baço), protegendo o organismo dos efeitos tóxicos do ferro livre. Após a liberação do ferro, a transferrina retorna à circulação.

No organismo o ferro funcional é parte integrante da hemoglobina, mioglobina e de outras estruturas proteicas essenciais. A outra parte não é funcional, ou seja, está depositada nas células reticuloendotelais do fígado, do baço e da medula óssea na forma de ferritina ou hemossiderina.

A **ferritina** é a principal forma de armazenamento solúvel de ferro. É constituída pela apoferritina e um núcleo férrico, formando o complexo ferro-ferritina, o qual, por meio do mecanismo de endocitose, transporta o ferro para o fígado e medula óssea. O nível plasmático ou sérico de ferritina também pode ser um parâmetro laboratorial para se avaliar a reserva total de ferro no organismo, pois existe um equilíbrio entre a ferritina circulante e aquela armazenada nas células reticuloendoteliais do baço, do fígado e da medula óssea.

Por sua vez, a hemossiderina é a forma degradada da ferritina. A sua formação ocorre em situações de acúmulo excessivo de ferro no organismo, o qual não pode ser armazenado na forma de ferritina. A hemossiderina é insolúvel em água e é frequentemente encontrada nos lisossomos dos histiócitos e das células de Kupfer (fígado). Os agregados de hemossiderina podem disponibilizar lentamente o ferro nos casos de deficiência desse elemento.

A concentração intracelular de ferritina é determinada pelo total de ferro presente no organismo. Quando o ferro se apresenta em níveis adequados, a ferritina aumenta para promover a sua estocagem; quando o ferro está diminuído, mais sítios de ligação para ferritina são expressos pelas células para diminuir a ferritina e reduzir a estocagem de ferro, e aumentar sua absorção.

Cerca de 66% do ferro total do organismo estão contidos na hemoglobina, presentes ou nas hemácias circulantes ou naquelas células ainda imaturas da medula óssea. A taxa de hemoglobina permanece praticamente constante em condições fisiológicas, com pouca variação em cada espécie animal.

As hemácias são células especializadas no transporte de oxigênio (O_2) e dióxido de carbono (CO_2) e que contêm hemoglobina como componente principal. A cor do sangue é dada pela hemoglobina, um pigmento incluído nas hemácias. A síntese deste pigmento começa logo nas primeiras fases da formação destas células e continua durante os estágios normoblásticos. À medida que as hemácias velhas são destruídas (ciclo de aproximadamente 4 meses), a hemoglobina é rapidamente degradada pelas células do sistema reticuloendotelial, em especial do baço, do fígado e da medula óssea, e libera o Fe^{2+}, que se torna novamente disponível para as hemácias recém-formadas pela medula óssea.

Os estoques de ferro no organismo são extremamente regulados para assegurar que as células recebam a quantidade necessária de ferro, sem que haja toxicidade. Como o organismo não possui um mecanismo eficiente para excretar o excesso de ferro, a homeostase do ferro é regulada por dois mecanismos: o intracelular, de acordo com a quantidade de ferro que a célula dispõe, e o sistêmico no qual a hepcidina é fundamental.

A **hepcidina** é um hormônio produzido pelos hepatócitos com a função de se ligar à **ferroportina** intestinal,

uma proteína presente em mamíferos, que regula a exportação do ferro para o plasma, a fim de manter seu nível regulado. Quando há baixas concentrações de hepcidina, as moléculas de ferroportina são expostas na membrana plasmática e exportam ferro dos enterócitos (intestino) para o sangue.

A hepcidina está particularmente associada à fisiopatogenia da chamada **anemia de doença crônica** (ADC), definida como uma anemia hipoproliferativa associada a condições infecciosas, inflamatórias ou neoplásicas, e caracterizada, nos exames laboratoriais, por hipoferremia na presença de estoques adequados de ferro. Basicamente, a ADC resulta da ativação das funções inflamatórias e imunes, levando a uma excessiva liberação de citocinas e proteínas de fase aguda. As principais citocinas envolvidas são: a interferona gama, o fator de necrose tumoral alfa e as interleucinas (IL)-1, IL-6 e IL-10; entre todas, a IL-6 tem papel fundamental, já que é a principal interleucina estimulante da produção de hepcidina pelos hepatócitos. A inibição da absorção do ferro pelo enterócitos e o bloqueio da sua liberação pelos macrófagos vão levar à hipoferremia, que limitará a disponibilidade de ferro para a eritropoese, causando essa anemia.

A anemia por deficiência de ferro (**anemia ferropriva**) é uma condição clínica comum em animais, sendo relatada como de maior ocorrência em leitões e bezerros. A ingestão inadequada de ferro é rara, exceto para animais recém-nascidos devido à baixa concentração de ferro no leite. A exigência de ferro na dieta de cães e gatos filhotes é maior devido ao seu rápido crescimento. Entretanto, o uso de anti-inflamatórios que causam sangramento da mucosa gástrica e doenças gastrintestinais associadas com hemorragias podem levar à deficiência de ferro. Além disso, as carências nutricionais dos animais também podem causar a deficiência deste elemento, e dentre elas a carência de cobre interfere na absorção de ferro e sua liberação das células reticuloendoteliais.

Ainda, o ferro é essencial para a produção de eritrócitos, especialmente em pacientes com doença renal crônica submetidos ao tratamento com eritropoetina. A anemia na doença renal crônica é classificada como normocítica e normocrômica, havendo deficiência na produção de eritropoetina, inibição e redução da eritropoese e diminuição da sobrevida dos eritrócitos. Além da deficiência de eritropoetina, outras situações podem contribuir para o advento de anemia em pacientes portadores de doença renal crônica, tais como: as deficiências de ferro, de ácido fólico e de vitamina B_{12}, as perdas sanguíneas, a hemólise e a inflamação.

Também, a deficiência de ferro na dieta, durante a fase inicial da vida, pode reduzir a concentração de ferro cerebral, com alteração no metabolismo do neurotransmissor dopamina e no processo de mielinização, o que pode retardar o desenvolvimento e a função neurológicos.

A resposta do organismo ao tratamento com ferro pode ser acompanhada por meio de avaliações hematológicas, já a partir da primeira semana da terapia. Se o tratamento instituído for pela via oral, os sais ferrosos (como o sulfato ferroso) são absorvidos cerca de três vezes mais do que os sais férricos. A vitamina C ou ácido ascórbico pode aumentar em aproximadamente 30% a absorção do ferro. Por outro lado, o uso concomitante de ferro com antiácidos em geral ou com o antibiótico tetraciclina pode reduzir essa absorção.

Além do ferro, outros minerais e certas vitaminas também são essenciais para a eritropoese; a deficiência desses nutrientes pode reduzir o número de hemácias ou produzir células incompletas, imaturas ou malformadas, causando anemias.

Maiores detalhes sobre o metabolismo do ferro poderão ser encontrados no *Capítulo 60*.

Vitamina B_{12}

A cianocobalamina ou cobalamina (vitamina B_{12}) é assim denominada por conter o microelemento cobalto ligado a um grupo cianeto. A vitamina B_{12} é cofator essencial em diversas reações bioquímicas e necessário para a divisão celular e a maturação do núcleo, pela sua atividade na síntese dos ácidos ribonucleico (RNA) e desoxirribonucleico (DNA). A deficiência dessa vitamina pode ocasionar transtornos hematológicos, neurológicos e cardiovasculares.

Por sua vez, os centros hematopoéticos da medula óssea estão entre os tecidos de crescimento e proliferação mais rápidos do organismo e sofrem pela deficiência de vitamina B_{12}, apresentando redução de hemácias por maturação incorreta e inibição da proliferação destas células. Uma das manifestações observadas, neste caso, é a chamada **anemia perniciosa** (um tipo de **anemia megaloblástica**), com o aparecimento de

células maiores, com núcleo imaturo e membranas finas e malformadas. Estas células precursoras formadas são denominadas megaloblastos e os adultos correspondentes são os macrócitos. Pela sua imaturidade, ambas as células são muito frágeis, o que diminui sua vida-média para cerca de algumas semanas.

Os achados laboratoriais condizentes com a anemia megaloblástica são caracterizados pelo aumento nos níveis séricos de bilirrubina, de lactato desidrogenase, de mieloperoxidase e do ferro. Além disso, a análise da medula óssea de pacientes com deficiência de vitamina B_{12} pode revelar células eritroblásticas apresentando maior quantidade de danos cromossômicos.

A absorção da vitamina B_{12} é dependente do chamado fator intrínseco (FI), uma glicoproteína de transporte sintetizada pelas células parietais gástricas, que complexa esta vitamina e facilita sua absorção intestinal. Após absorção, o complexo FI-vitamina B_{12} penetra na circulação para se ligar à β-globulina (proteína plasmática) e ser transportada para os tecidos, incluindo o fígado, principal órgão de armazenamento da vitamina B_{12}. O ciclo êntero-hepático também é importante para manter as concentrações desta vitamina no organismo. A anemia perniciosa (megaloblástica) ocorre por falha na produção deste fator intrínseco gástrico (FI).

A fisiopatologia da deficiência de vitamina B_{12} difere, em importantes aspectos, da maioria dos outros oligonutrientes necessários para a hematopoese. A deficiência de vitamina B_{12} e/ou de ácido fólico (vitamina B_9) altera a diferenciação eritroblástica e promove a eritropoese defeituosa na medula óssea, além de alterações neurológicas, como a neuropatia periférica. Por isso, na prática clínica, é difícil determinar se a causa da anemia megaloblástica é por deficiência de vitamina B_{12} ou de ácido fólico. As necessidades diárias de vitamina B_{12} são pequenas em relação ao seu estoque e a causa mais comum para a deficiência da vitamina B_{12} está associada à atrofia gástrica.

Outros fatores relacionados à deficiência de vitamina B_{12} incluem as doenças gástricas autoimunes que evoluem para uma anemia megaloblástica, durante as quais o fator intrínseco e os ácidos gástricos não são sintetizados; também pode haver evolução para má absorção intestinal na porção final do intestino delgado (íleo). Além disso, o uso de medicamentos que interferem na secreção do ácido gástrico, como os antagonistas de receptores histaminérgicos do tipo H_2 (p. ex., cimetidina e ranitidina) ou os inibidores da bomba de prótons (p. ex., omeprazol, pantoprazol e lanzoprazol), interferem na absorção da vitamina B_{12} pelo organismo.

Os ruminantes adultos são animais que conseguem sintetizar a vitamina B_{12} por meio da atividade das bactérias do rúmen. Porém, uma dieta deficiente de cobalto nestes animais pode resultar em deficiência desta vitamina, pois esse elemento é essencial para a síntese de vitamina B_{12} pelos microrganismos ruminais.

A desordem alimentar hereditária, devido à má absorção seletiva da vitamina B_{12}, tem sido relatada em cães das raças *Beagle, Schnauzers* Gigantes e *Border Collies*. As principais manifestações clínicas observadas nesses animais foram: redução no ganho de peso, letargia, vômitos e convulsões. Os exames laboratoriais demonstraram a presença de anemia e leucopenia e baixas concentrações séricas de cobalamina. Entretanto, o tratamento com injeções quinzenais de vitamina B_{12}, na dose de 50 mg/kg, reverteram este quadro clínico em cães da raça *Beagle*.

Em gatos com doença inflamatória intestinal, o prejuízo à função normal dos enterócitos contribui para a má absorção da cobalamina e a redução do seu nível sérico. As causas dessa disfunção parecem estar associadas à má absorção no íleo ou à disfunção pancreática. Esta última condição está relacionada aos danos na atividade dos fatores pancreáticos intrínsecos, os quais são necessários para a absorção da vitamina B_{12}, bem como aos danos na secreção de bicarbonato no duodeno, essenciais para a ligação da cobalamina a estes fatores. A macrocitose (hemácias de tamanho aumentado) pode estar presente em gatos que apresentam diarreia e níveis baixos de vitamina B_{12}.

As preparações de vitamina B_{12} para uso terapêutico devem conter ou cianocobalamina ou hidroxicobalamina, pois apenas estes dois derivados permanecem ativos após a sua estocagem no organismo. Esta vitamina está disponível na forma pura para administração oral ou injetável, ou em combinação com outras vitaminas e minerais para uso oral ou parenteral.

Nos casos clínicos em que não há deficiência dietética, o tratamento mais utilizado na deficiência de vitamina B_{12} é a administração desta vitamina na forma de cianocobalamina, por via intramuscular. Raramente são utilizadas as formulações contendo hidroxicobalamina e metilcobalamina.

A toxicidade da vitamina B_{12} é mínima; as reações alérgicas são raras e podem ser do tipo anafilático. A hidroxicobalamina parece ser mais alérgena que a cianocobalamina, mas podem ocorrer reações com todas as formas de cobalamina e por quaisquer vias de administração.

Maiores detalhes sobre o metabolismo da vitamina B_{12} poderão ser encontrados no *Capítulo 58*.

Ácido fólico

Com a participação da vitamina B_{12}, o ácido fólico (ou folato ou vitamina B_9) é primordial para a síntese de purinas e pirimidinas necessárias para a formação do RNA e DNA, essenciais na hematopoese normal. A vitamina B_6 (piridoxina) também participa de certos passos desta síntese de RNA e DNA, o que confere a esta vitamina um papel importante também no tratamento das anemias.

O ácido fólico pode ser encontrado nas folhagens verdes ou ser sintetizado por bactérias no intestino grosso.

Pacientes com doenças hepáticas ou uremia podem apresentar dificuldade de concentrar o ácido fólico ligado às proteínas plasmáticas, o que pode gerar um quadro de deficiência deste nutriente. A carência de ácido fólico pode causar **anemia megaloblástica** e, neste caso, é praticamente impossível distingui-la da deficiência de vitamina B_{12}. Entretanto, a deficiência de ácido fólico não provoca a síndrome neurológica observada na carência de vitamina B_{12}. Ainda, como os estoques de ácido fólico são limitados, o aparecimento da anemia megaloblástica após uma privação de ácido fólico é muito mais rápido em comparação com aquele causado pela absorção deficiente de vitamina B_{12}. Desta forma, o tratamento ideal para a anemia megaloblástica é a associação de vitamina B_{12} e ácido fólico. Sobre este aspecto, é importante ressaltar que doses elevadas de ácido fólico podem diminuir a concentração sanguínea de vitamina B_{12}, daí a necessidade de se manter um equilíbrio entre estes dois nutrientes.

O ácido fólico está disponível em preparações orais ou injetáveis, sozinho ou em associação com outros nutrientes. Em função da instabilidade química desta vitamina, as soluções contendo ácido fólico podem perder sua atividade em pouco tempo, razão pela qual as preparações injetáveis devem ser utilizadas com a devida atenção para o fato.

Maiores detalhes sobre o metabolismo do ácido fólico (vitamina B_9) poderão ser encontrados no *Capítulo 58*.

Cofatores hematopoéticos com ênfase na eritropoese

Para a produção de hemácias normais e outras células sanguíneas há necessidade da ação direta ou indireta de várias substâncias que agem como coenzimas ou catalisadores na síntese da hemoglobina ou de outros componentes celulares. Dentre elas, podem ser citadas as vitaminas: tiamina (vitamina B_1), riboflavina (vitamina B_2), niacina (vitamina B_3), ácido pantotênico (vitamina B_5), piridoxina (vitamina B_6), biotina (vitamina B_7), ácido ascórbico (vitamina C), tocoferol (vitamina E), além dos minerais cobre e cobalto.

Maiores detalhes sobre o metabolismo destas substâncias poderão ser encontrados, respectivamente, nos *Capítulos 58* e *60*.

TRATAMENTO DOS DISTÚRBIOS DA ERITROPOESE

Etiologia e classificação das anemias

A redução do número de hemácias circulantes no sangue caracteriza o estado de anemia, que se manifesta frequentemente por sinais e sintomas secundários próprios, além daqueles dependentes da doença principal que originou o processo anêmico. As **anemias** não são doenças, mas representam um sinal de doença a ser investigada; suas repercussões clínicas dependem da etiologia envolvida, do tempo de evolução, da presença de doenças no organismo e, em certos casos, da intensidade de perda sanguínea.

Diferentemente da anemia, a policitemia ou eritrocitose refere-se ao aumento relativo ou absoluto do número de hemácias circulantes e, em geral, está associado com o aumento de hemoglobina. A policitemia relativa ocorre devido à perda do componente líquido do sangue, temporária e secundária à desidratação. Já a policitemia absoluta (ou policitemia vera ou verdadeira) resulta de um distúrbio primário que leva ao aumento do

número de hemácias.

Uma vez caracterizado clinicamente um processo anêmico (diminuição da produção de hemácias), deve-se proceder a uma avaliação laboratorial, com determinações hematimétricas do número total de hemácias, dosagem de hemoglobina e do hematócrito (estimativa da massa de hemácias em relação ao volume sanguíneo). A partir dessas medidas podem ser calculados os índices hematimétricos: VCM (volume corpuscular médio), HCM (hemoglobina corpuscular média) e CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média).

Esses índices apresentam correlação com a fisiopatologia da anemia e permitem uma classificação morfológica deste processo em 3 grupos:

- Anemia normocítica normocrômica (VCM e HCM normais ou tamanho da hemácia e quantidade de hemoglobina normais)
- Anemia microcítica hipocrômica (VCM e HCM diminuídos ou tamanho da hemácia e quantidade de hemoglobina diminuídos)
- Anemia macrocítica hipercrômica (VCM e HCM aumentados ou tamanho da hemácia e quantidade de hemoglobina aumentados).

De modo geral, as anemias associadas com defeitos da produção de citoplasma das hemácias são do tipo microcítico e hipocrômico e podem ter como agentes etiológicos a deficiência de ferro ou a doença renal crônica. As anemias associadas a defeitos da maturação dos proeritroblastos ou progenitores eritroides são do tipo macrocítico e normocrômico e podem ter como agentes etiológicos a deficiência de vitamina B_{12} (anemia perniciosa) ou deficiência de ácido fólico (vitamina B_9) e são chamadas de anemias megaloblásticas.

As anemias que resultam do aumento da destruição de hemácias (anemias hemolíticas) envolvem defeitos genéticos e manifestam-se com a presença de hemácias fragmentadas e esferócitos. Aquelas que resultam de disfunções da medula óssea causadas por irradiações, medicamentos, substâncias tóxicas, doenças infecciosas, infecções crônicas, neoplasias ou desequilíbrios endócrinos podem apresentar-se com diminuição da quantidade de: hemácias (anemia hipoplásica ou aplásica), leucócitos (agranulocitose), plaquetas (trombocitopenia), ou ainda, de todos os tipos celulares da medula óssea (pancitopenia).

Em gatos, a ocorrência de doenças como aquelas produzidas pelo vírus da leucemia felina e pelo vírus da imunodeficiência felina pode causar quadros anêmicos graves. Também podem ocorrer casos de depleção sérica aguda de ferro e disfunção da medula óssea nestes animais, como resultado de neoplasias, infecções bacterianas e deficiência crônica de ferro.

As anemias carenciais podem ocorrer principalmente por deficiência de vitamina B_{12} e ácido fólico (vitamina B_9), de oligoelementos como ferro, cobre e cobalto, ou de proteínas. Estas deficiências podem ser causadas por ingestão, absorção ou utilização inadequadas, por aumento das necessidades nutricionais do animal, por aumento da destruição e/ou da excreção destes nutrientes, embora as situações de ingestão ou absorção inadequadas de componentes essenciais para a hematopoese (ou eritropoese) sejam as mais comumente encontradas em animais.

Também, certas doenças gastrintestinais podem causar anemia por hemorragias, devido à ocorrência de úlceras e tumores gastrintestinais, além de condições inflamatórias da mucosa intestinal. Também pode haver anemia por tumores ou metástases tumorais na medula óssea, ou mesmo, anemia como manifestação sistêmica da presença de câncer.

A anemia de origem nutricional pode ser rapidamente revertida, como observado na anemia experimental induzida em cabras, que teve seus parâmetros hematológicos normalizados após uma suplementação com ferro (oral e injetável), vitamina B_{12}, cobre e cobalto durante 10 dias.

Os processos anêmicos podem ser regenerativos ou arregenerativos. Na anemia regenerativa há resposta da medula óssea, com um aumento da eritropoese normal e o aparecimento de macrorreticulócitos (hemácias com morfologia anormal), policromasia (aumento da quantidade de hemoglobina) e hemácias nucleadas na circulação. A anemia regenerativa pode ser causada por perdas de sangue (por distúrbios hemostáticos ou vasculares) e hemólise (do tipo intravascular, por parasitas, substâncias tóxicas, defeitos intrínsecos ou

fragmentação). Na anemia arregenerativa não há resposta da medula óssea e há diminuição da eritropoese normal e o aparecimento de hemácias com morfologia normal ou anormal e quantidade de hemoglobina normal ou diminuída.

Princípios do tratamento antianêmico

Para o tratamento seguro e eficaz de um animal anêmico necessita-se do diagnóstico correto do tipo de anemia presente, a fim de se adotar a terapêutica mais específica possível contra o agente etiológico envolvido no processo. Neste sentido, podem ser recomendados alguns procedimentos terapêuticos, que serão descritos a seguir.

Transfusão de sangue ou reposição de hemácias. É o tratamento indicado nos casos de emergência após perda aguda de grandes volumes de sangue ou no choque hemorrágico grave. Por essa razão, este tipo de tratamento deve ser prescrito e executado com muito critério e ponderação.

Um dos problemas a ser enfrentado durante este procedimento são os possíveis efeitos adversos que podem ser observados, tais como: reações febris, manifestações alérgicas, reações hemolíticas, sobrecarga circulatória e o risco de transmissão de doenças infecciosas.

No caso da transfusão de sangue (hemoterapia), um dos primeiros aspectos a se considerar na coleta do sangue a ser transfundido é a escolha de um animal doador, o que pode restringir esta terapêutica. Diferentes tipos sanguíneos são encontrados em cães e gatos, mas o risco de reações adversas é potencialmente maior em gatos, pela ocorrência de altos níveis de aloanticorpos antieritrocitários no plasma destes animais, ou seja, anticorpos que reagem com antígenos da mesma espécie pertencentes a indivíduos geneticamente diferentes. Neste sentido, é importante a realização da tipagem e teste de compatibilidade sanguíneos para se evitarem os riscos transfusionais, sobretudo em gatos.

Na hemoterapia, os achados do exame físico e exames laboratoriais são utilizados concomitantemente ao se avaliar a necessidade de transfusão de um paciente. É importante transfundir o hemocomponente (células sanguíneas ou plaquetas) apropriado para minimizar os riscos para o animal; por isso, é importante repor apenas o que foi perdido. O sangue total é indicado para animais que necessitam de vários elementos sanguíneos ou tenham perdido mais de 50% do volume de sangue total.

Ainda, somente animais anêmicos sintomáticos devem ser transfundidos com eritrócitos para melhorar a oferta de oxigênio para os tecidos. Se a concentração de hematócrito é reduzida, mas o nível de proteína sérica total é normal, o concentrado de hemácias é a escolha mais apropriada. Mas, se a concentração de hematócrito e a taxa de proteína total estão diminuídas, serão necessários o sangue total ou a combinação do concentrado de hemácias e plasma fresco.

A administração do sangue e de hemocomponentes deve ser realizada pela via intravenosa através do procedimento gota a gota, com acesso exclusivo e nenhum medicamento ou fluidos, a não ser o soro fisiológico, pode ser administrado simultaneamente com o sangue.

Em adição aos riscos, os produtos hemoderivados são caros, o que restringe seu uso como expansores do volume plasmático. Neste sentido, pode ser utilizada a solução de Ringer com lactato para repor o volume sanguíneo perdido, por exemplo, em uma situação de perda rápida de sangue, cuja consequência clínica mais grave é a hipovolemia e não a anemia. Em casos de persistência da hemorragia aguda torna-se imprescindível a transfusão de sangue total.

Correção das deficiências de ferro e vitaminas. As anemias por deficiência de ferro (anemias ferroprivas) devem ser corrigidas rapidamente, por meio da administração de sais de ferro (por via oral), ou de complexo ferro-dextrana (por via intramuscular). Esta correção pode ser incrementada e agilizada pela administração oral de vitamina C associada ao ferro.

Este tratamento deve ser mantido até a recuperação hematológica do animal e depois mantido em dose mais reduzida por mais algum tempo, para a repleção dos depósitos de ferro. Também pode ser feita uma correção alimentar ou, em certas espécies animais, uma superalimentação com carne e fígado bovinos, que apresentam alto teor de ferro.

A terapia com sais de ferro, administrados por via oral, promove absorção rápida de ferro e é bastante eficaz

em corrigir a concentração de hemoglobina e normalizar os estoques de ferro do organismo; contudo, esse tratamento deve ser criterioso, pois o excesso deste elemento pode resultar em sobrecarga e intoxicação nos animais. Parece que todas as preparações contendo ferro são tóxicas, mas o uso oral de ferro torna o tratamento mais seguro, desde que não seja excessivo e intenso.

O tratamento oral depende da mucosa gastrintestinal íntegra para que haja absorção adequada do ferro administrado. Existem diferentes preparações orais de ferro, mas os sais ferrosos (Fe^{2+}), como o sulfato, o gliconato, o fumarato e o glicinato, são absorvidos com mais eficiência. Ainda, a administração oral de ferro pode acarretar alguns efeitos colaterais, como: náuseas, desconforto gástrico, cólicas abdominais, fezes enegrecidas, constipação intestinal e diarreia, sobretudo em animais idosos. Na intoxicação pelo ferro podem ocorrer: diarreia sanguinolenta, taquicardia, hipotensão arterial, dispneia e choque.

O uso de ferro pela via oral poderá ser substituído pela sua administração parenteral, principalmente quando houver doenças do trato gastrintestinal que impedem a absorção deste elemento, ou mesmo em caso de intolerância gastrintestinal ao ferro. O uso do complexo ferro-dextrana, por via intramuscular, é a opção mais comum e segura para o tratamento injetável, uma vez que a via intravenosa pode desencadear efeitos colaterais muito indesejáveis.

Os efeitos colaterais relacionados à administração parenteral de ferro estão associados ao peso molecular do agente administrado. De modo geral, esses efeitos indesejáveis podem incluir: náuseas, vômitos, broncospasmo, anafilaxia, nefrotoxicidade, aumento de infecções, arteriosclerose e danos teciduais.

No caso de toxicidade aguda provocada pela administração de ferro, além dos cuidados terapêuticos de urgência, pode ser utilizada, por via intramuscular, a **deferoxamina**, um potente quelante de ferro.

Por outro lado, as anemias por deficiência de vitamina B_{12} e/ou ácido fólico (anemias megaloblásticas) também devem ser corrigidas com complexos vitamínicos apropriados em associação, ou não, com o ferro. Estas substâncias, dentre outras, são conhecidas como medicamentos ou agentes hematopoéticos (ou hematínicos, ou antianêmicos).

O Quadro 22.1 apresenta alguns medicamentos contendo ferro, vitamina B_{12} e outros agentes hematopoéticos utilizados em Medicina Veterinária.

Tratamento de suporte. Até que o diagnóstico final da etiologia da anemia seja estabelecido, é aconselhável uma terapêutica geral sintomática e de suporte e adequação da dieta à situação clínica presente, que pode estar associada, inclusive, a distúrbios da hemostasia.

Eliminação da etiologia primária da anemia. Existem muitas doenças ou condições que podem ser responsáveis pelo quadro anêmico no animal e que devem ser tratadas de maneira específica, sendo as causas eliminadas de maneira eficaz para a correção da anemia.

MECANISMO GERAL DA HEMOSTASIA E DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

A **hemostasia** é a interrupção da perda de sangue de um vaso lesado, que se inicia com a adesão plaquetária às macromoléculas nas regiões subendoteliais do vaso sanguíneo lesado até a ativação dos fatores de coagulação, que desencadeiam a transformação do fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel, ou seja, em coágulo sanguíneo. Esse processo impede a saída do sangue pela lesão vascular e tem valor inquestionável do ponto de vista clínico e cirúrgico. O processo de hemostasia é dividido em 4 diferentes fases que serão descritas a seguir.

QUADRO 22.1 Medicamentos contendo ferro, vitamina B12 e outros agentes hematopoéticos utilizados em Medicina Veterinária.

Nomes genéricos	Especialidades farmacêuticas
Preparações orais	
Ferro (sulfato ferroso)	Sulfato ferroso; Vitafer®
Ferro (quelato glicinato)	Neutrofer®

Sulfato ferroso + vitaminas	Hemofer®
Sulfato ferroso + vitaminas do complexo B e outras	Potrovitam®; Combiron®
Sulfato ferroso + vitaminas do complexo B	Iberol®
Sulfato ferroso + ácido fólico + vitamina C	Iberin-Fólico®
Citrato de ferro amoniacal + vitaminas	Ferro-SM®
Ácido fólico + vitamina C	Endofolin®
Ácido fólico	Folin®
Preparações parenterais	
Ferro-dextrana	Dexiron®; Dexsol®
Hidróxido de ferro dextrânico	Ferrodex®
Ferro-dextrana + vitamina B_{12}	Dexfer-reforçado®
Ferro-dextrana + vitamina B_6 e B_{12} + cobre + cobalto	Dextranol®
Vitamina B_{12}	Monovin-B_{12}®
Vitamina B_{12} + fósforo	Catosal-B_{12}®
Vitaminas do complexo B	Complexo B injetável®

Fase vascular

Nesta fase inicia-se o processo de hemostasia, dentro de segundos após um traumatismo ou rompimento de vasos, com consequente contração ou espasmo da parede vascular, a fim de retardar a saída de sangue do vaso lesado. Este processo vasoconstritor local é rápido, durando cerca de 20 a 30 min), a partir dos quais seguem-se as fases de agregação plaquetária e a coagulação sanguínea propriamente dita.

Fase plaquetária

Concomitantemente à contração da parede vascular ocorre a adesão de plaquetas no local da lesão, formando um tampão ou um trombo de plaquetas. A manutenção deste processo é estimulada pela liberação e agregação de constituintes plaquetários, os quais também atuam para desencadear as fases subsequentes para a formação do coágulo sanguíneo.

Fase da coagulação sanguínea

Neste processo participam diferentes fatores de coagulação presentes no plasma e nos trombócitos (plaquetas) que, no final, transformam o fibrinogênio (substância solúvel) em fibrina (substância insolúvel).

O sistema de coagulação sanguínea envolve a sequência regulatória da ativação em “cascata” (a chamada “cascata de coagulação sanguínea”) de uma série de enzimas proteolíticas e cofatores que restabelecem a hemostasia diante de uma lesão vascular. Esse modelo clássico descreve o processo de coagulação *in vitro*, e é útil para guiar o tratamento dos distúrbios da coagulação e elucidar o princípio dos testes laboratoriais convencionais. Por sua vez, o modelo atual aceito da coagulação sanguínea, *in vivo*, denominado modelo de superfícies celulares ou modelo celular, é dividido em três fases (iniciação, ampliação e propagação) e tem como base a cascata de coagulação sanguínea clássica.

Os fatores de coagulação sanguínea são sintetizados principalmente no fígado e esta produção é dependente da vitamina K (conhecida como vitamina anti-hemorrágica). O Quadro 22.2 apresenta a descrição

dos fatores de coagulação sanguínea e suas respectivas ações fisiológicas.

A etapa inicial e mais complexa da coagulação sanguínea envolve a formação do complexo ativador de protrombina (ou tromboplastina), na via comum, desencadeada por duas vias básicas: via intrínseca (estimulada por traumatismo ou alteração no próprio sangue) e via extrínseca (estimulada pela lesão vascular). A partir daí, ocorre uma série de eventos que culminam com a formação do coágulo de fibrina. Primariamente, os vasos lesados ativam o fator de Hageman (fator XII de coagulação), que se combina com fatores ativadores plasmáticos para a formação da tromboplastina (1º evento). Na presença de íons cálcio (fator IV) e outros ativadores, a tromboplastina transforma a protrombina em trombina, que favorece a destruição de plaquetas (ou trombócitos) e leva à intensa liberação de fatores ativadores da coagulação procedentes dessas plaquetas (2º evento). Sob a ação da trombina, o fibrinogênio transforma-se em fibrina, que forma uma rede fibrinosa (coágulo de fibrina), que oblitera totalmente o vaso sanguíneo lesado ou rompido (3º evento).

Fase da fibrinólise

Em 1 ou 2 dias após a formação do coágulo de fibrina, este sofre lise por ação da enzima fibrinolisina (ou plasmina) presente no soro sanguíneo e liberada a partir do plasminogênio. Esta enzima provoca a dissolução do coágulo e reduz o mecanismo de coagulação por inibir os fatores de coagulação sanguínea. Neste aspecto, a fibrinólise é o mecanismo fisiológico inverso da coagulação, servindo como defesa contra a manutenção de coágulos sanguíneos no organismo.

A Figura 22.1 apresenta os diferentes eventos envolvidos na formação do coágulo sanguíneo e na fibrinólise.

TRATAMENTO DOS DISTÚRBIOS DA HEMOSTASIA

As hemorragias podem ocorrer por alterações ou deficiências de plaquetas, deficiência de fatores de coagulação sanguínea, deficiência de vitamina K (que participa da formação de quase todos os fatores de coagulação), doenças hepáticas (local da síntese dos fatores de coagulação), intoxicações por agentes anticoagulantes, além dos casos de acidentes ou procedimentos cirúrgicos, que também podem levar a hemorragias.

QUADRO 22.2 Fatores de coagulação sanguínea e suas respectivas ações fisiológicas.

Fator*	Nome ou sinônimo	Ação fisiológica
I	Fibrinogênio	Origina a fibrina
II	Protrombina	Origina a trombina
III	Tromboplastina	Transformação da protrombina em trombina
IV	Íons cálcio	Participa da formação da tromboplastina e de trombina
V	Ativador globulínico(ou proacelerina)	Favorece a transformação da protrombina em trombina (fator lábil)
VII	Proconvertina	Favorece a transformação da protrombina em trombina (fator estável)
VIII	Globulina anti-hemofílica (ou fator anti-hemofílico)	Participa da formação da tromboplastina
IX	Fator de Christmas	Componente da tromboplastina plasmática
X	Fator de Stuart-Prower (ou fator Xa)	Participa da formação da tromboplastina
XI	Precursor da tromboplastina plasmática	Participa da formação da tromboplastina
XII	Fator de Hageman	Inicia o mecanismo de coagulação sanguínea

XIII	Fator estabilizante de fibrina	Estabiliza a formação da fibrina

*O fator VI de coagulação não é mais considerado um fator separado, razão pela qual não é incluído entre os demais.

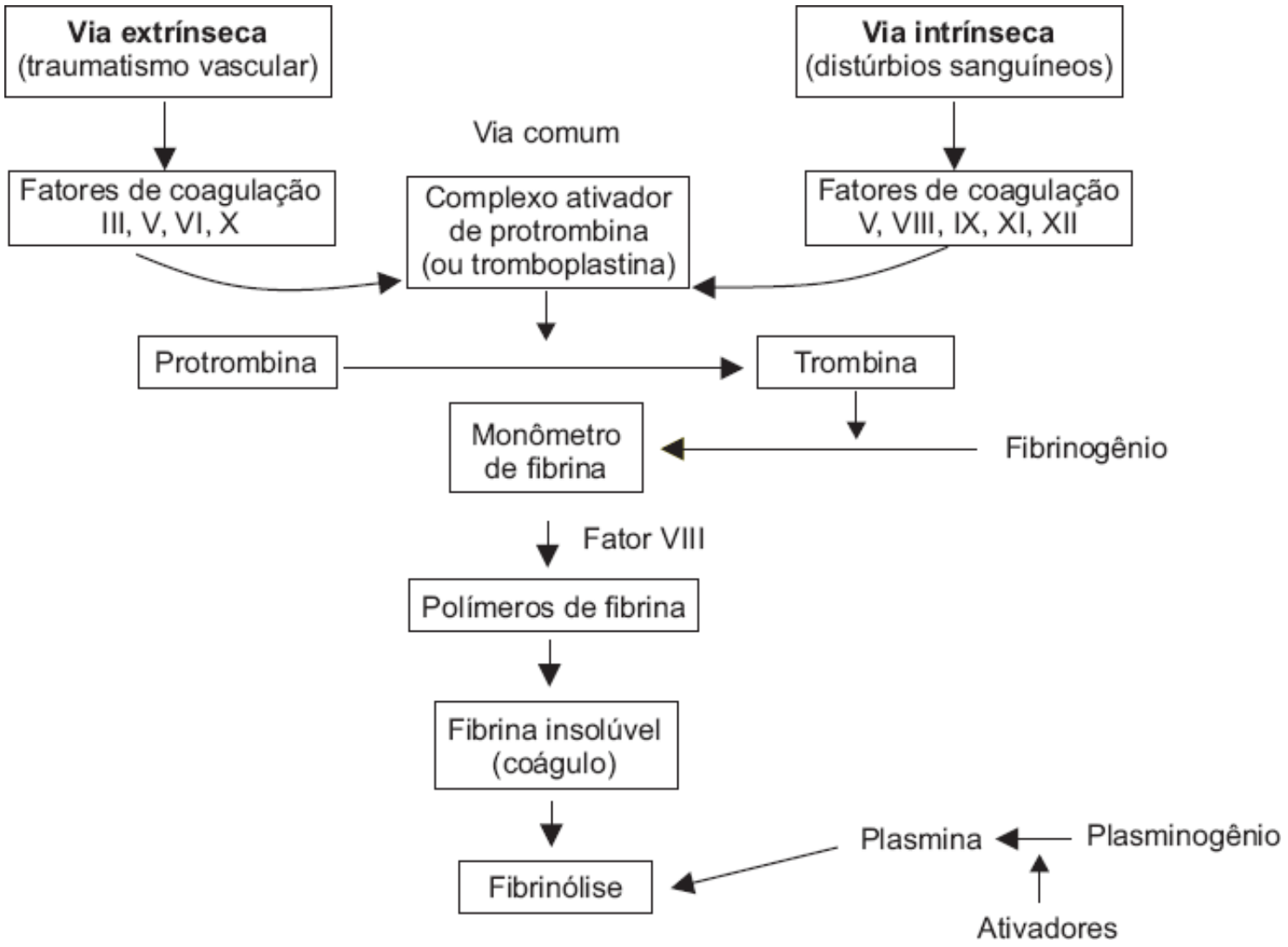
Também, é importante ressaltar que a disfunção plaquetária produzida em condições de uremia pode alterar a hemostasia e causar sangramentos em animais. De fato, foram observadas anemia e alteração no tempo de sangramento da mucosa oral em cães com síndrome urêmica.

Para o tratamento destas alterações podem ser utilizados os chamados **agentes hemostáticos** tópicos (ou locais) ou sistêmicos (ou gerais), que incluem medicamentos e/ou procedimentos úteis para o estancamento da hemorragia.

Os **hemostáticos sistêmicos** são mais comumente utilizados em Medicina Veterinária, especialmente por sua maior eficácia terapêutica. Dentre estes, os mais conhecidos são: o próprio sangue e seus derivados (usados em casos de emergências hemorrágicas graves) e a vitamina K (usada na grande maioria dos distúrbios hemostáticos dos animais).

Clinicamente, a vitamina K é empregada em casos de hemorragias causadas por intoxicações animais por agentes cumarínicos (raticidas anticoagulantes), certas plantas tóxicas (como, por exemplo, a samambaia do campo – *Pteridium aquilinum*), em distúrbios intestinais que diminuem a absorção desta vitamina, ou em distúrbios hepáticos que diminuem a utilização da vitamina K na síntese dos fatores de coagulação, dentre outros.

A ocorrência de casos de intoxicações por raticidas anticoagulantes do tipo cumarínico é muito comum em animais, principalmente em cães e gatos, e pode levar à morte por hemorragias. O tratamento desses animais com vitamina K (injetável) leva à melhora acentuada e rápida do quadro clínico, até o restabelecimento completo dos animais intoxicados.



■ **Figura 22.1** Eventos relacionados com a formação do coágulo sanguíneo e a fibrinólise.

A vitamina K participa da síntese hepática, em especial dos fatores de coagulação II, VII e IX, os quais são ativados ao entrarem em contato com algumas superfícies biológicas, desde que estejam ligados aos íons cálcio (fator IV).

Outros fatores, tais como o fibrinogênio, fator X e, talvez, o fator V, são também sintetizados no fígado e, todos, com exceção do fibrinogênio e fator V, são dependentes da vitamina K. Assim, as causas mais comuns de deficiência adquirida de fatores de coagulação provêm de disfunções hepáticas ou da falta de aporte desta vitamina ao fígado.

A deficiência de vitamina K pode ocorrer em algumas situações clínicas como certas doenças hemorrágicas, uso prolongado de antibióticos de amplo espectro, esteatorreia, icterícia obstrutiva, fístula ou atresia biliar e por bloqueio da sua síntese, causado por substâncias tóxicas com ação anticoagulante. Nestas situações clínicas podem ser evidenciadas diáteses hemorrágicas com gravidade variável de acordo com o grau de deficiência dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K. É mais comum haver equimoses cutâneas, hematúria e hemorragias de mucosas e gastrintestinais.

Além disso, em casos de doença renal crônica pode haver deficiência de vitamina K, em geral subclínica, o que pode levar não só a alterações na hemostasia, como também a um maior risco de fraturas ósseas, visto que esta vitamina também é importante na prevenção da perda de massa óssea.

Maiores detalhes sobre as funções e ações da vitamina K estão descritos no *Capítulo 58*.

Os **hemostáticos tópicos** (ou locais) são substâncias aplicadas localmente para o controle de hemorragias persistentes em capilares, mas estes só devem ser utilizados quando o mecanismo de coagulação sanguínea estiver em condição de normalidade. Dentre os medicamentos de uso tópico, podem ser citados: a tromboplastina (na forma de *spray* ou aplicação através de esponja, para uso em cirurgias); a trombina (em pó para ser solubilizada em água ou salina e aplicada através de esponja); fibrinogênio (em pó para ser solubilizado em salina); espuma de fibrina, esponjas de gelatina e celulose e outros.

TRATAMENTO DOS DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

As substâncias ou **agentes anticoagulantes** podem ter ação sistêmica *in vivo* ou ação local *in vitro*.

Os **anticoagulantes com ação *in vitro*** são utilizados para a coleta de amostras de sangue ou para a conservação do sangue a ser usado em transfusões. Dentre eles, destacam-se: a heparina sódica, o oxalato de sódio, o citrato de sódio e o EDTA (ácido etilenodiaminotetracético).

Os **anticoagulantes sistêmicos** são utilizados para impedir a formação e o desenvolvimento de trombos ou coágulos sanguíneos no organismo. O principal deles é a heparina sódica usada em diversas situações como agente anticoagulante e antitrombótico. A heparina liga-se à superfície das células endoteliais e a uma variedade de proteínas plasmáticas; sua atividade biológica depende da antitrombina, um inibidor de proteases plasmáticas, entre elas, as proteases dos fatores de coagulação.

Contudo, a ação terapêutica da heparina é reduzida na presença de tetraciclinas, anti-histamínicos e digitálicos. Pelo risco de induzir hemorragias, o seu uso clínico torna-se relativamente perigoso. Além disso, o uso de heparina pode induzir trombocitopenia. Diferentemente de outras substâncias químicas que também causam este efeito adverso, a trombocitopenia induzida pela heparina não causa hemorragia, e sim trombose, que pode, eventualmente, até evoluir para uma gangrena, com consequências eventualmente mais graves. Quando isso acontece, o tratamento com heparina deve ser suspenso e um novo medicamento anticoagulante, como, por exemplo, varfarina, deve ser escolhido como alternativa.

O tratamento de escolha para o tromboembolismo agudo inclui a terapia com **agentes anticoagulantes** de ação rápida, a fim de prevenir a extensão do trombo e suas sequelas, além daqueles com meia-vida mais longa, para evitar a recorrência do quadro. Os agentes mais utilizados são a heparina não fracionada ou a heparina de baixo peso molecular e os pentassacarídios sintéticos. A heparina de baixo peso molecular (LMWH) é composta de frações de heparina com cadeias menores. Comparada à heparina não fracionada, a LMWH apresenta mais

vantagens por possuir boa disponibilidade e meia-vida maior (3 a 6 h); além disso, pode causar, com menor frequência, trombocitopenias e sangramentos, além de ser mais seletiva para o fator X de coagulação sanguínea (fator de Stuart-Prower ou fator Xa), apresentado no Quadro 22.2.

Tradicionalmente, o monitoramento laboratorial dos agentes anticoagulantes é realizado por meio do tempo de protrombina utilizando o plasma coletado com citrato de sódio. Este teste é sensível à variação dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K, a saber: fatores II, VII, IX e X.

Ainda, alterações como a trombose, tromboembolismo arterial, vasospasmo coronariano e lesões ateroscleróticas devem ser tratadas com medicamentos ou **agentes antiagregantes plaquetários**, os quais impedem a adesão e agregação das plaquetas ao endotélio dos vasos. Estes medicamentos também podem ser usados na prevenção do infarto agudo do miocárdio e dos acidentes vasculares isquêmicos cerebrais.

Além dos distúrbios já citados, as alterações da fibrinólise e da agregação plaquetária também podem ocorrer, embora sejam condições menos diagnosticadas em Medicina Veterinária.

Dos medicamentos antiagregantes plaquetários podem ser citados:

- Os bloqueadores adrenérgicos (como propranolol, fentolamina, di-hidroergotamina)
- Os anti-inflamatórios não esteroidais (como ácido acetilsalicílico, indometacina, fenilbutazona e outros)
- Os antagonistas de serotonina (como metissergida)
- Os inibidores da fosfodiesterase (como teofilina)
- Os anti-histamínicos (como difenidramina)
- Os bloqueadores de canais de cálcio (como verapamil).

QUADRO 22.3 Medicamentos usados para tratamento dos distúrbios da hemostasia e da coagulação sanguínea.

Principais agentes e vias de administração	Efeito terapêutico	Especialidades farmacêuticas
Vitamina K (IM, SC, IV)	Hemostático sistêmico	Monovin-K®; Kanakion®; Hemostop®
Heparina sódica (SC, IV)	Anticoagulante	Liquemine®; Venalot®; Trombofob-gel®
Heparinoides (uso local)	Anticoagulante	Hirudoid® (gel ou pomada)
Protamina (IV)	Antagonista de anticoagulante	Protamina-1.000®
Fibrina (uso local)	Hemostático local	Fibrinol R® (esponja)
Epoetina – semelhante à eritropoetina (IV)	Estimulante da eritropoese (ou hematopoese)	Hemax Eritron®; Eprex®; Hemoprex®; Eritromax®
Estreptoquinase (IV)	Trombolítico	Streptase®, Solustrep®, Unitinase®
Fibrinolisina (uso local)	Fibrinolítico	Fibrase®; Fibrinase® (pomadas)

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea.

Destes agentes, o ácido acetilsalicílico (Aspirina®), medicamento anti-inflamatório não esteroide, é um dos mais usados nos distúrbios tromboembólicos, pois inibe a enzima ciclo-oxigenase e impede a síntese dos eicosanoides (derivados do ácido araquidônico), dentre os quais, o tromboxano A_2, que é um indutor da agregação plaquetária e um potente vasoconstritor. Este medicamento é especialmente utilizado para a prevenção e tratamento de tromboses e, em gatos com cardiomiopatias, para diminuir a formação de trombos no endocárdio. Também pode ser útil, em cães, para os transtornos vasculares causados pela dirofilariose.

Além disso, para o tratamento dos distúrbios da coagulação sanguínea, são usados medicamentos ou **agentes trombolíticos ou fibrinolíticos**, os quais ativam direta ou indiretamente a conversão do

plasminogênio em plasmina. Dentre eles, os mais conhecidos são a estreptoquinase (ativador indireto) e a uroquinase (ativador direto).

A estreptoquinase é uma proteína, sem atividade enzimática, capaz de ativar indiretamente o plasminogênio e, ainda, catalisar a degradação de fibrinogênio e dos fatores de coagulação V e VII. É indicada para uso terapêutico principalmente nos casos de embolismo pulmonar, trombose venosa profunda e infarto agudo do miocárdio; este agente trombolítico ou fibrinolítico pode desencadear reações de hipersensibilidade, dentre outros efeitos colaterais.

Por sua vez, a uroquinase é uma enzima ativadora direta do plasminogênio, podendo ser usada para degradar fibrina e fibrinogênio, sobretudo naqueles pacientes sensíveis a estreptoquinase, pois não induz hipersensibilidade. Entretanto, o seu custo mais elevado pode restringir sua utilização em determinadas situações clínicas.

O tratamento com medicamentos anticoagulantes, antiagregantes plaquetários e trombolíticos deve ser realizado com muito cuidado, em razão dos eventuais sangramentos que podem ocasionar. Por isso, quando for necessário um tratamento mais longo com tais medicamentos, deve-se realizar o monitoramento laboratorial dos animais, por meio dos testes rotineiros para avaliação da coagulação sanguínea (coagulograma).

Alguns medicamentos usados para tratamento dos distúrbios da hemostasia e da coagulação sanguínea estão apresentados no Quadro 22.3.

BIBLIOGRAFIA

Abensur, H. Anemia da doença renal crônica. *J. Bras. Nefrol.*, v. 16, pp. 26-28, 2004.

Adams, H. R. Drogas hemostáticas a anticoagulantes. *In*:___. *Farmacologia e terapêutica em veterinária*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2003, pp. 476-488.

Adams, R. L. C.; Bird, R. J. Review article: Coagulation cascade and therapeutics update: Relevance to nephrology. Part 1: Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants. *Nephrol.*, v. 14, pp. 462-470, 2009.

Baron, M. H.; Vacaru, A.; Nieves, J. Erythroid development in the mammalian embryo. *Blood Cells Mol. Dis.*, v. 51, p. 4-35, 2013.

Beard, J. L.; Connor, J. R. Iron status and neural functioning. *Ann. Rev. Nutr.*, v. 23, pp. 41-58, 2003.

Borron, S. W.; Stonerook, M.; Reid, F. Hydroxocobalamin in Beagle dogs. *Clin. Toxicol.*, v. 44, pp. 5-15, 2006.

Boulais, P. E.; Frenette, P. S. Making sense of hematopoietic stem cell niches. *Blood*, v. 125, pp. 2621-2629, 2015.

Cançado, R. D.; Lobo, C.; Friedrich, J. R. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via oral. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v. 32, pp. 114-120, 2010.

Carmel, R. How I treat cobalamin (vitamin B_{12}) deficiency. *Blood*, v. 112, pp. 2214-2221, 2008.

Chong, B. H. Heparin-induced thrombocytopenia. *J. Thromb. Haemost.*, v. 1, pp. 1471-1478, 2003.

Egrie, J.; Browne, J. Darbepoetina alfa is more potent *in vivo* and can be administered less frequently than rHuEPO. *Br. J. Cancer*, v. 87, pp. 476-477, 2002.

Elliott, S.; Phama, E.; Macdougall, I. Erythropoietins: a common mechanism of action. *Exp. Hematol.*, v. 36, pp. 1573-1584, 2008.

Fettman, M. J.; Adams, H. R. Agentes antianêmicos. *In*: ___. *Farmacologia e terapêutica em veterinária*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2003, pp. 461-475.

Fisher, J. W. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. *Exp. Biol. Med.*, v. 228, pp. 1-14, 2003.

Grotto, H. Z. W. Fisiologia e metabolismo do ferro. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v. 32, pp. 8-17, 2010.

Grotto, H. Z. W. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Rev. Bras. Hematol.*, v. 30, pp. 390-397, 2008.

Hambleton, J. Fármacos utilizados nos distúrbios da coagulação. In: Katsung, B. G. (Ed.). *Farmacologia básica & clínica*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2006, pp. 455-468.

Jelkmann, W. Physiology and pharmacology of erythropoietin. *Transfus. Med. Hemother.*, v. 40, pp. 302-309, 2013.

Jelkmann, W. Regulation of erythropoietin production. *J. Physiol.*, v. 589, pp. 1251-1258, 2011.

Killip, S.; Bennett, J. M.; Chambers, M. D. Iron deficiency anemia. *Am. Fam. Physician*, v. 75, pp. 671-678, 2007.

Koury, M. J.; Ponka, P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. *Annu. Rev. Nutr.*, v. 24, pp. 105-131, 2004.

Lacerda, L. A.; Oliveira, S. T.; Guerra, T. A.; Stein, G. G.; González, F. H. D. Prevalência dos tipos sanguíneos A, B e AB em gatos domésticos mestiços da cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, v. 45, pp. 46-53, 2008.

Langston, C. E.; Reine, N. J.; Kittrell, D. The use of erythropoietin. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 33, pp. 1245-1260, 2003.

Masters, S. B. Fármacos utilizados nas anemias; fatores de crescimento hematopoéticos. In: Katsung, B. G. (Ed.). *Farmacologia básica & clínica*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2006, pp. 443-454.

McCabe, K. M.; Adams, M. A.; Holden, R. M. Vitamin K status in chronic kidney disease. *Nutrients*, v. 5, pp. 4390-4398, 2013.

Moore, E.; Bellomo, R. Erythropoietin (EPO) in acute kidney injury. *Ann. Intensive Care*, v. 1, p. 1-10, 2011.

Noguchi, C. T.; Wang, L.; Rogers, H. M.; Teng, R.; Jia, Y. Survival and proliferative roles of erythropoietin beyond the erythroid lineage. *Expert Rev. Mol. Med.*, v. 10, pp. 1-23, 2008.

Nombela-Arrieta, C.; Silberstein, L. E. The science behind the hypoxic niche of hematopoietic stem and progenitors. *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, v. 2014, pp. 542-547, 2014.

Notomi, M. K.; Kogika, M. M.; Ikesaki, J. Y. H.; Monteiro, P. R. G.; Marquesi, M. L. Estudo retrospectivo de casos de insuficiência renal crônica em cães no período de 1999 a 2002. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, v. 43, pp. 12-22, 2006.

Randolph, J. F.; Scarlett, J.; Stokol, T.; MacLeod, J. N. Clinical efficacy and safety of recombinant canine erythropoietin in dogs with anemia of chronic renal failure and dogs with recombinant human erythropoietin-induced red cell aplasia. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 18, pp. 81-91, 2004.

Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; Flower, R. J. *Rang & Dale Farmacologia*. Elsevier, Rio de Janeiro, 2008. 829 p.

Rastogi, S.; Imai, M.; Sharov, V. G.; Mishra, S.; Sabbah, H. N. Darbepoetin-α prevents progressive left ventricular dysfunction and remodeling in nonanemic dogs with heart failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, v. 295, pp. H2475-H2482, 2008.

Roberts, H. R.; Monroe, D. M.; Escobar, M. A. Current concepts of hemostasis. *Anesthesiol.*, v. 100, pp. 722-730, 2004.

Silva, B.; Faustino, P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1852, pp. 1347-1359, 2015.

Stanley, S. W.; Langston, C. E. Hemodialysis in a dog with acute renal failure from currant toxicity. *Can. Vet. J.*, v. 49, pp. 63-66, 2008.

Tanaka, K. A.; Key, N. S.; Levy, J. H. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. *Anesth. Analg.*, v. 108, pp. 1433-1446, 2009.

Trepanier, L. Idiophatic inflammatory bowel disease in cats. Rational treatment selection. *J. Feline Med. Surg.*, v. 11, pp. 32-38, 2009.

Tripodi, A.; van den Besselaar, A. Laboratory monitoring of anticoagulation: where do we stand? *Semin. Thromb. Hemost.*, v. 35, pp. 34-41, 2009.

Undas, A.; Brummel-Ziedins, K. E.; Mann, K. G. Statins and blood coagulation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v. 25, pp. 287-294, 2005.

Ventura, F. V. C.; Conrado, F. O.; Hlavac, N.; Oliveira, S. T.; Mattoso, C. R. S.; González, F. H. D. Alterações da hemostasia primária em cães azotêmicos. *Acta Sci. Vet.*, v. 41, pp. 1-6, 2013.

Versteeg, H. H.; Heemskerk, J. W.; Levi, M.; Reitsma, P. H. New fundamentals in hemostasis. *Physiol. Rev.*, v. 93, pp. 327-358, 2013.

Volkov, I.; Press, Y.; Rudoy, I. Vitamin B12 could be a “master key” in the regulation of multiple pathological processes. *J. Nippon Med. Sch.*, v. 73, pp. 65-69, 2006.

Zaltman, C.; Costa, M. H. M. Deficiência de ferro nas afecções gastrointestinais do adulto. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v. 32, pp. 70-77, 2010.

23

Medicamentos que Atuam no Sistema Cardiovascular: Inotrópicos Positivos e Vasodilatadores

Kátia Mitsube Tárraga

CONCEITOS HEMODINÂMICOS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Para melhor compreensão dos efeitos exercidos pelos medicamentos inotrópicos positivos (digitálicos; dobutamina e dopamina; pimobendana; milrinona e anrinona) e medicamentos vasodilatadores, há necessidade de se conhecerem alguns conceitos hemodinâmicos e também a fisiopatologia da insuficiência cardíaca (IC).

Conceitos hemodinâmicos

Pré-carga. A ela correspondem os fatores que determinam o comprimento inicial da fibra cardíaca antes da contração, ou seja, o retorno venoso, o enchimento ventricular, o volume diastólico final.

Pós-carga. A ela correspondem os fatores que se opõem ao encurtamento ventricular, ou seja, a pressão da aorta durante a sístole, o volume diastólico final, o obstáculo valvar da aorta e da pulmonar.

Autorregulação heterométrica (lei de Frank-Starling). Diz a lei que "o desempenho do coração depende do comprimento inicial da fibra cardíaca", ou seja, da pré-carga. Segundo este conceito, ficou estabelecido que, caso se faça uma curva do desempenho cardíaco *versus* o comprimento inicial da fibra, tem-se que o desempenho aumenta com o incremento do comprimento inicial, porém isto ocorre somente até certo ponto, a partir do qual se estabelece um platô e o desempenho começa a cair. Este fato comprova que o coração possui uma regulação própria, intrínseca, a diferentes comprimentos iniciais. A Figura 23.1 mostra a curva do desempenho cardíaco em relação ao comprimento da fibra cardíaca, determinada pelo inotropismo.

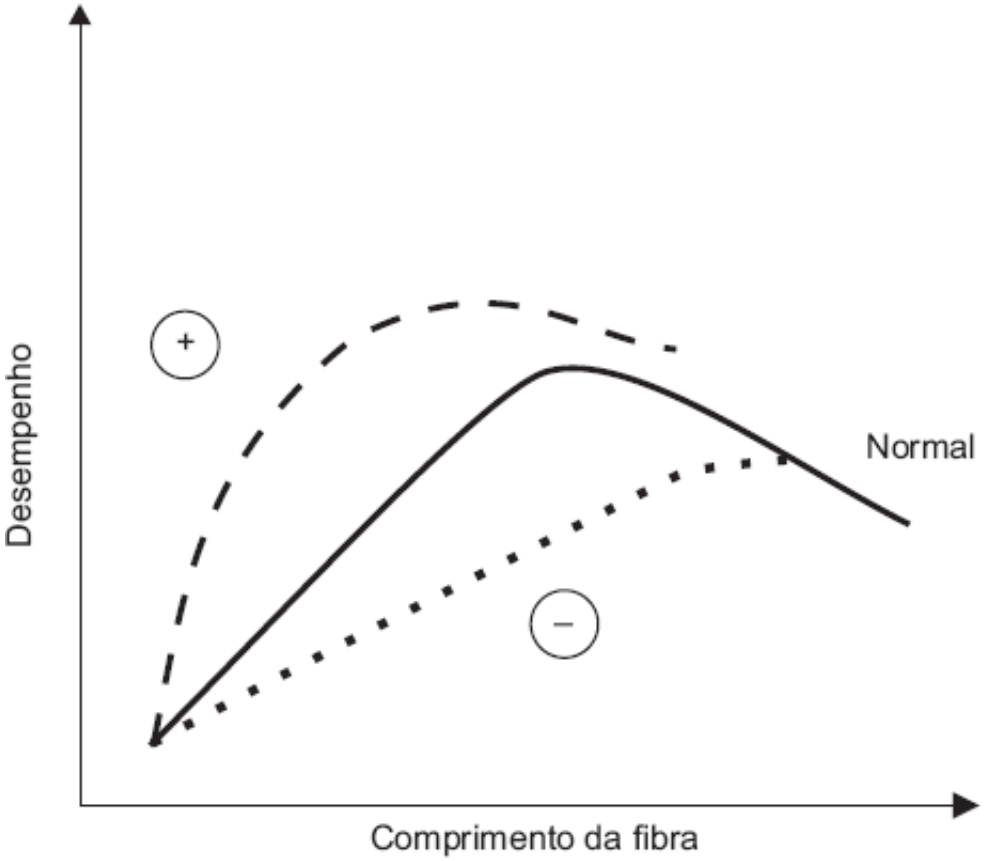
Inotropismo. Representa a força de contração cardíaca e é o fator que altera o desempenho do coração em relação aos valores previstos pela autorregulação heterométrica. Assim, tem-se que, quando o desempenho é maior do que o previsto, o inotropismo é positivo e, quando menor, negativo.

Débito cardíaco. Corresponde ao volume de sangue ejetado pelo ventrículo esquerdo na aorta, em um minuto. Portanto, varia quando houver alteração da pré-carga, da pós-carga e do inotropismo, que são os três fatores em que se baseia a terapêutica cardiovascular.

Insuficiência cardíaca

A IC é um estado clínico, resultante da interação dos sistemas neuroendócrino e vascular, em que o coração está inapto para manter o equilíbrio circulatório, tornando-se incapaz de levar oxigênio aos tecidos, por deficiência primária do inotropismo, o que acarreta a diminuição do débito cardíaco. A associação das alterações hemodinâmicas e fisiológicas leva ao comprometimento progressivo da função miocárdica e à depreciação do quadro clínico do paciente. Sucintamente, tem-se que na IC ocorre diminuição do débito cardíaco, com aumento

da frequência cardíaca e da resistência vascular periférica por mecanismos compensatórios do sistema nervoso autônomo simpático, que é ativado por intermédio dos quimiorreceptores e barorreceptores aórticos e carotídeos. A vasoconstrição periférica auxilia na manutenção da pressão arterial, visando adequar as perfusões miocárdica e cerebral. Contudo, estando a vasoconstrição aumentada, ocorrem simultaneamente enfraquecimento da musculatura cardíaca e esquelética, hemoconcentração e consequente retenção de sódio e água. Evidências atuais comprovam que a vasoconstrição periférica também pode agravar a insuficiência cardíaca, pois aumenta o trabalho ventricular esquerdo e diminui o volume sistólico.



■ **Figura 23.1** Curva do desempenho cardíaco em relação ao comprimento da fibra cardíaca: (+) curva demonstrando o inotropismo positivo (com uso dos digitálicos); (–) curva demonstrando o inotropismo negativo (na insuficiência cardíaca congestiva).

Em síntese, o coração insuficiente, na tentativa de manter seu trabalho adequado, altera a pré-carga, a pós-carga, o débito cardíaco, o inotropismo e seu desempenho, comprometendo sua função primordial, fornecer oxigênio para os tecidos. Deste modo, o coração tenta manter o débito cardíaco, à custa do aumento da pressão arterial pela vasoconstrição; ocorre em seguida aumento da retenção de sódio e água; instala-se um ciclo vicioso que pode evoluir para congestão, determinando assim um quadro congestivo, ou seja, um quadro de insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

Dentre as principais causas de IC e, posteriormente, de ICC nos pequenos animais estão a doença crônica valvar mitral e as cardiomiopatias. Para o manejo farmacológico adequado, foi proposta pelo American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) uma classificação da IC e ICC, sucintamente descrita no Quadro 23.1. Esta classificação tem por objetivo auxiliar o médico-veterinário no dia a dia do atendimento clínico. Assim, por exemplo, quando atender um cão de uma raça predisposta a desenvolver doença cardíaca, como a raça Cavalier King Charles Spaniel, deve melhor avaliar este paciente (classe A); no mesmo sentido, quando atender um paciente com sinais clínicos (cansaço, dispneia, tosse), podendo, conforme a evolução, recorrer à classificação e obter uma orientação do manejo farmacológico a ser feito (classes B, C e D).

O tratamento da IC e, posteriormente, da ICC tem por objetivos melhorar as condições clínicas do pacientes, restabelecendo o débito cardíaco próximo do normal; para isso, é necessário interferir no rearranjo da pré e da pós-carga, com manobras terapêuticas por meio de diuréticos para remover o excesso de líquido (*Capítulo 25*),

quando caracterizada a ICC, e/ou aumentar a contração miocárdica (inotropismo) com o uso de agentes inotrópicos positivos, como, por exemplo, a pimobendana, simpatomiméticos ou inodilatadores, e também associar os medicamentos vasodilatadores para diminuir os efeitos deletérios causados pela vasoconstrição. É importante enfatizar que inicialmente a IC, caracterizada pela ausência de congestão do ponto de vista clínico e diagnóstico, pode ser tratada sem o uso dos diuréticos, sendo este grupo incluído somente quando evidenciada a congestão, o que caracteriza o quadro de ICC.

QUADRO 23.1 Classificação e tratamento da insuficiência cardíaca (IC), segundo a proposta consenso do American College of Veterinary Internal Medicine.

Classe	Sinais e alterações	Medidas terapêuticas
A – Cães sem sinais clínicos, mas de raças predispostas a desenvolver IC (Cavalier King Charles Spaniel, Poodles, Teckel, Doberman, Cocker Spaniel Inglês, Boxer)	Assintomático	Orientação e educação
B1 – Cães com sopro ao exame clínico, mas sem alterações nos exames radiológico e ecocardiográfico	Assintomático	Orientação e educação
B2 – Cães com sinais clínicos e alterações hemodinâmicas nos exames radiológico e ecocardiográfico	Cansaço, aumento do coração no exame de radiografia e no ecocardiograma – classificado como IC	Inibidor da ECA, antagonista da aldosterona
Ca – Cães sintomáticos que desenvolvem sinais de congestão e edema pulmonar, tosse, que podem ser tratados em casa	Sinais de congestão ICC	Inibidor da ECA, antagonista da aldosterona, pimobendana, furosemida
Cc – Cães sintomáticos que desenvolvem sinais de congestão e descompensação frequentes, edema pulmonar, tosse, que necessitam de tratamento hospitalar para sair das crises	Sinais de congestão, ICC	Inibidor da ECA, antagonista da aldosterona, pimobendana, furosemida, anlodipino, sildenafila, digoxina, oxigênio
Da – Cães sintomáticos que desenvolvem sinais de congestão e descompensação frequentes, edema pulmonar, tosse, que necessitam de tratamento hospitalar para sair das crises, melhoram e voltam para casa, porém as recidivas tornam-se constantes	Sinais crônicos refratários	Inibidor da ECA, antagonista da aldosterona, pimobendana, furosemida, anlodipino, sildenafila, digoxina, sedativos, oxigênio, vasodilatadores arteriolares e venosos
Dc – Cães sintomáticos que desenvolvem sinais de congestão e descompensação frequentes, edema pulmonar, tosse, que necessitam de tratamento hospitalar para sair das crises, melhoram e voltam para casa, porém as recidivas tornam-se constantes, fazendo com que fiquem hospitalizados com maior frequência, pois são refratários ao tratamento	Sinais crônicos refratários	Inibidor da ECA, antagonista da aldosterona, pimobendana, furosemida, anlodipino, sildenafila, digoxina, sedativos, oxigênio, vasodilatadores arteriolares e venosos
Cães sintomáticos refratários ao tratamento	Sinais crônicos refratários	Orientação: eutanásia

ECA: enzima conversora da angiotensina; ICC: insuficiência cardiaca congestiva. Adaptado de Atkins *et al*., 2009.

O conhecimento e a compreensão da farmacodinâmica dos medicamentos com ação no coração são muito importantes para o médico-veterinário, pois a função de "bomba" do coração é primordial para a manutenção circulatória, para o fornecimento de oxigênio e a remoção de gás carbônico e outros produtos residuais dos tecidos.

A eficiência e o desempenho cardíacos estão intimamente relacionados com o suprimento adequado de oxigênio, consequentemente, com a manutenção do débito cardíaco, que nada mais é que a quantidade de

sangue ejetado pelo coração por minuto.

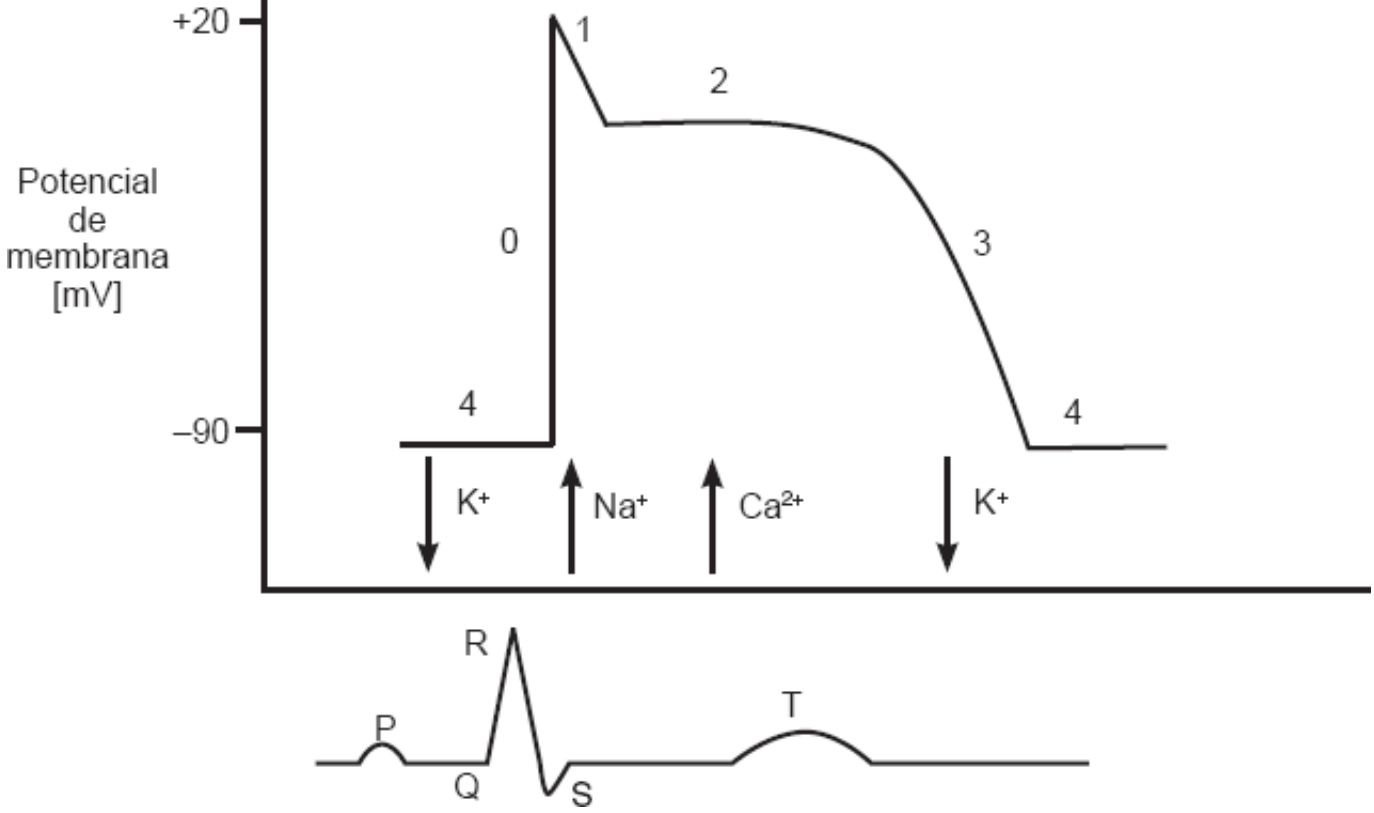
Quando há disfunção cardíaca, o coração insuficiente tenta aumentar o débito cardíaco, pois há maior necessidade de fluxo sanguíneo. Tal fato baseia-se em fatores, como:

- **Regulação intrínseca**: o comprimento do músculo cardíaco em repouso é controlado pelo volume de sangue proveniente das veias que retorna às câmaras cardíacas, o que aumenta o retorno venoso, ampliando o volume diastólico intraventricular e alongando as miofibrilas. O músculo alongado responde aumentando a força de contração e, assim, o coração bombeia mais sangue para as artérias
- **Regulação pelo sistema nervoso autônomo (SNA)**: para que ocorra ajuste na frequência cardíaca e contratibilidade, sabe-se que o SNA simpático aumenta a frequência e o inotropismo, aumentando o débito cardíaco em relação ao nível basal, enquanto o SNA parassimpático ajusta a frequência, diminuindo o débito cardíaco
- **Fibra cardíaca**: a unidade contrátil básica da célula cardíaca é o sarcômero, composto por filamentos finos de actina e filamentos grossos de miosina que são ativados pela tropomiosina e pela troponina. A sístole cardíaca ocorre quando a concentração de cálcio intracelular passa de 10 M para um valor cerca de 100 vezes maior, com o cálcio ligado à troponina fazendo com que a tropomiosina movimente-se de sua posição bloqueadora diastólica na actina, formando pontes cruzadas entre os locais expostos na actina e as projeções de miosina. A contração ocorre conforme os filamentos finos e espessos movimentam-se lateralmente com a formação das pontes.

O funcionamento adequado da contração celular está intimamente relacionado com o potencial de ação, que é decorrente de modificações transitórias de natureza eletroquímica no nível da membrana da célula cardíaca.

Utilizando-se eletrodos colocados na membrana celular, pode-se registrar a ativação celular que é traduzida na curva do potencial de ação (Figura 23.2). Tem-se por base que o potencial de membrana diastólico em repouso é de –90 mV, sendo o interior celular negativo e o exterior positivo. A membrana, por sua vez, é altamente permeável ao potássio que entra na célula; havendo estímulo elétrico, esta permeabilidade desaparece. Fundamentalmente, durante o potencial de ação ocorrem a despolarização e a repolarização da célula cardíaca, que são divididas em cinco fases distintas:

- **Fase 0**: em que o potencial passa de –90 mV para +20 mV, havendo rápido influxo de Na^+ para a célula, ou seja, despolarização rápida
- **Fase 1**: em que ocorre a chamada repolarização rápida, conforme vai se reduzindo a permeabilidade celular à entrada de Na^+
- **Fase 2**: é a chamada fase de platô, que ocorre pela entrada lenta de íons Ca^{++} através dos canais lentos de Ca^{++}; há troca de 3 íons Na^+ para cada íon Ca^{++} (fato que ocorre ao inverso na diástole, facilitando o relaxamento). É fase importante para a coordenação da função elétrica com a função mecânica. No final do platô, fecham-se os canais de Ca^{++} e continua saindo K^+
- **Fase 3**: ocorre a chamada repolarização tardia, estabelecendo-se a negatividade do meio intracelular; nesta fase, a célula pode responder a um novo estímulo
- **Fase 4**: ocorre o restabelecimento do potencial de repouso.



■ **Figura 23.2** Potencial de ação cardíaco registrado a partir de uma fibra cardíaca. As fases enumeradas são: 0 – despolarização rápida;1 – repolarização rápida; 2 – platô; 3 – repolarização tardia; 4 – repouso. Abaixo tem-se a relação do traçado eletrocardiográfico com o potencial de ação. As *setas* para cima indicam influxo do íon, e as *setas* para baixo, efluxo do íon.

Ressalte-se que o potencial da célula miocárdica normal é diferente do da célula miocárdica automática. O potencial de ação está intimamente relacionado com o efeito principal dos digitálicos no coração, que é o aumento do inotropismo.

DIGITÁLICOS

Introdução

O termo **digitálico** deriva de plantas do gênero *Digitalis*, conhecidas vulgarmente como dedaleira, cujas flores lembram “dedos”. Estas plantas e outras apresentam glicosídios com poderosa ação sobre o miocárdio, sendo utilizadas principalmente no tratamento da ICC quando há deficiência do inotropismo.

O uso dos digitálicos remonta aos gregos e romanos. Entretanto, foi apenas em 1785 que William Withering usou para o tratamento da hidropisia (edema) com sucesso. Withering, naquela época, observou que os digitálicos eram eficazes apenas em determinados quadros de hidropisia, acreditando, aparentemente, que os digitálicos não atuariam diretamente no coração, pois, devido ao seu efeito diurético, o órgão-alvo deveria ser o rim. A atuação dos digitálicos sobre o coração foi sugerida pela primeira vez por John Ferrier, em 1799, e somente em 1910 Wenckebach comprovou seu efeito estimulante sobre o músculo cardíaco.

Os digitálicos começaram a ser utilizados amplamente tanto em Medicina Humana como em Medicina Veterinária, mesmo havendo controvérsias quanto a sua utilidade, mecanismo de ação e eficácia. A partir do século 19 foram indicados para o controle das taquiarritmias, embora fossem considerados extremamente tóxicos. Existem relatos, datados do início do século 20, do sucesso dos digitálicos no tratamento da ICC e do seu efeito inotrópico positivo. Lyon e Degraff, em 1966, após extensa revisão, ainda referem seu uso discutível devido principalmente à incerteza de seus efeitos fármaco-fisiológicos e de sua farmacocinética.

Atualmente é um dos medicamentos cardíacos mais estudados, persistindo ainda muitas controvérsias com relação ao seu uso. Sua importância principal está no fato de serem os únicos agentes inotrópicos viáveis para

uso prolongado, por via oral, em paciente com ICC.

Estrutura química

Os termos **digitálico**, **glicosídio digitálico** e **glicosídio cardíaco** são frequentemente usados como sinônimos e referem-se a medicamentos que atuam no coração, em função de um dos gêneros das plantas que lhes deram origem: *Digitalis* sp., *D. purpurea* (com flores vermelhas) e de *D. lanata* (com flores amarelas). Plantas do gênero *Strophantus* também são fontes de glicosídios cardíacos, porém de menor uso terapêutico.

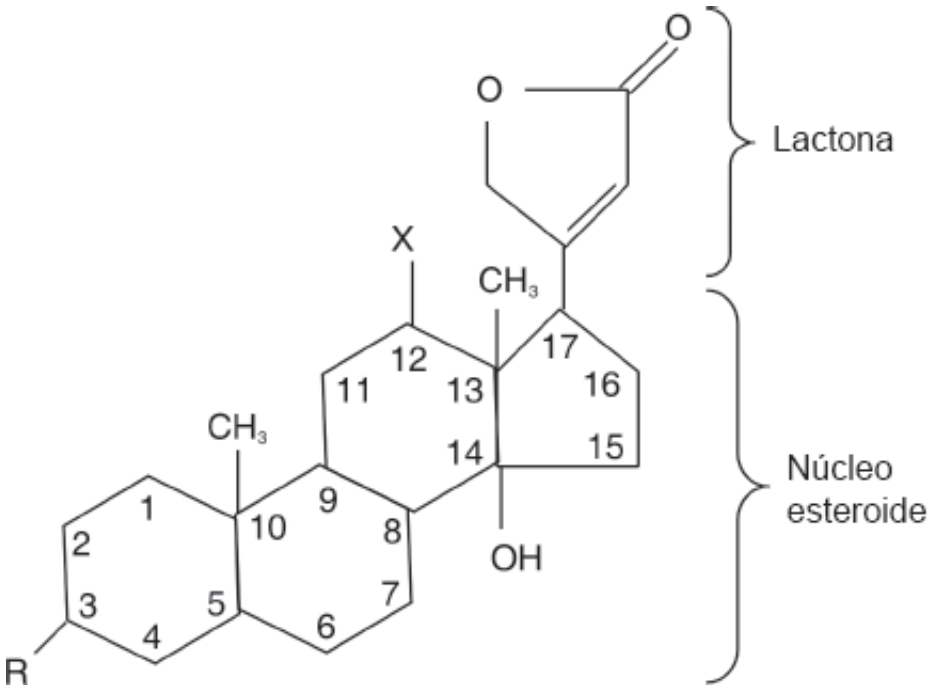
A estrutura química dos digitálicos é caracterizada por uma porção aglicona (genina), cujo núcleo básico é o ciclopentanoperidrofenantreno (núcleo esteroide), no qual se liga um anel lactona no átomo de C17. O efeito cardíaco é determinado pela dupla ligação no anel lactônico e pelo grupo hidroxila no C14. As moléculas de açúcares, em geral, ligam-se ao C3 e estão relacionadas com hidrossolubilidade, penetrabilidade celular e duração de ação. A diferença estrutural entre os dois digitálicos mais utilizados em terapêutica, a digoxina e a digitoxina, é a presença da hidroxila (OH) no C12 da digoxina. A Figura 23.3 mostra a estrutura química dos digitálicos.

A partir de D*. purpurea* isolam-se a digitoxina e a gitoxina, enquanto de *D. lanata* isolam-se três glicosídios naturais: lanatosídios A, B e C. Os lanatosídios A e B fornecem a digitoxina e a gitoxina, enquanto o lanatosídio C é o precursor do deslanosídio C (Cedilanide®), da β2;-metildigoxina (Lanitop®) e da própria digoxina (Quadro 23.2).

Farmacocinética

O conhecimento da farmacocinética dos digitálicos é importante para o seu uso terapêutico adequado, prevenindo intoxicações, pois os índices terapêuticos (margem de segurança) são muito estreitos. A farmacocinética está diretamente relacionada com a lipossolubilidade, sendo, portanto, inversa à sua polaridade, que é determinada pelo número de hidroxilas no núcleo ciclopentanoperidrofenantreno.

A absorção dos digitálicos é feita por difusão passiva e determinada pela polaridade da molécula. A digoxina, por via oral, tem absorção na forma de comprimidos de 60%, enquanto, na forma de elixir, aumenta para cerca de 75 a 85% pelo intestino delgado, já que a absorção gástrica é relativamente pequena; por via intramuscular, além da dor, tem absorção lenta e irregular. A digitoxina e a β2;-metildigoxina, por via oral, têm absorção de 100%, pois são 70 a 90% apolares, ligando-se facilmente às proteínas.



■ **Figura 23.3** Estrutura química dos digitálicos. R: moléculas de açúcar; X = OH na digoxina e X = H na digitoxina.

QUADRO 23.2 Digitálicos e suas fontes vegetais.

Planta	Digitálico
Digitalis purpurea (folha)	Digitoxina, gitoxina
Digitalis lanata (folha)	Lanatosídios A e B (fornecem a digitoxina e a gitoxina)
Lanatosídio C (precursor do lanosídio C, da β-metildigoxina e da digoxina*)	
Strophantus kombe (semente)	Estrofantina
Strophantus gratus (semente)	Ouabaína

*Mais usado em Medicina Veterinária.

O lanatosídio C é pouco absorvido pelo intestino delgado, não sendo recomendado seu uso por via oral.

A biodisponibilidade da digoxina é de 67% e da digitoxina, de 100%. Os níveis séricos de digoxina podem ser reduzidos por vários fatores como: em paciente com problemas digestivos, a administração do medicamento após as refeições, bem como uso concomitante de pectina e neomicina; característica da preparação farmacêutica, em que a biodisponibilidade da digoxina em solução é de 100%, enquanto em comprimidos é de 75%. Segundo a literatura, os níveis séricos de digoxina para dose de manutenção terapêutica são de 1,5 a 2 ng/mℓ. Com relação à digitoxina, sabe-se que sua absorção oral é de cerca de 100%, porém o uso concomitante de medicamentos como o fenobarbital e a fenilbutazona reduz seus níveis séricos, uma vez que estes últimos aceleram a biotransformação da digitoxina pelas enzimas microssomais hepáticas.

O ciclo êntero-hepático é fato importante na manutenção dos níveis séricos, principalmente para a digitoxina, que tem 27% da dose administrada eliminados na bile e 2% do total perdidos nas fezes, sendo o restante reabsorvido, enquanto a digoxina é 15% metabolizada pelo fígado. Na espécie humana, tal fato tem importância nos casos de intoxicação, em que se podem usar agentes sequestradores de bile, como, por exemplo, a colestiramina, para remover a digitoxina do organismo. Já para a digoxina, o ciclo êntero-hepático tem pequena importância, pois somente 6,8% da dose são eliminados na bile. Assim, tem-se que a relação é de 4:1, considerando-se o ciclo êntero-hepático entre a digitoxina e a digoxina; a mesma relação é válida também para a meia-vida (5 a 7 dias para a digitoxina e 36 h para a digoxina).

A distribuição dos digitálicos depende de alguns fatores como hiperpotassemia (que diminui a fixação do digitálico na fibra miocárdica), hipopotassemia (que aumenta a fixação do digitálico na fibra miocárdica e o efeito inotrópico) e hipomagnesemia (que aumenta a fixação do digitálico na fibra miocárdica, predispondo à intoxicação). A digitoxina liga-se facilmente às proteínas plasmáticas, ao contrário da digoxina, que, por isso, é rapidamente retida no miocárdio e outros tecidos, sendo armazenada em altas concentrações nos rins.

A polaridade dos digitálicos, determinada pelo número de hidroxilas no núcleo esteroide, é fator que regula sua absorção, biotransformação e excreção.

Assim, a digitoxina, por ser apolar, é completamente absorvida e sua biotransformação é hepática; enquanto a digoxina, cuja polaridade é maior e tem meia-vida mais curta, não sofre biotransformação, sendo eliminada praticamente inalterada pelos rins. A eliminação renal da digitoxina ocorre em 85% sob a forma de metabólitos inativos; ela é, por isto, indicada em pacientes nefropatas (Quadro 23.3).

O conhecimento destas características é determinante na escolha de qual tipo de digitálico usar na terapêutica, sendo a digoxina a mais utilizada, em virtude da menor probabilidade de intoxicação; sendo o único cuidado a ser tomado nos pacientes que apresentam também comprometimento renal.

Mecanismo de ação

Os digitálicos têm seu efeito inotrópico positivo resultante da inibição da enzima Na^{+}–K^{+} ATPase, com consequente aumento de Ca^{++} intracelular. Esta enzima é responsável pela saída de íons Na^{+} que são trocados

por íons K^+ na célula cardíaca (Figura 23.4). Com o uso dos digitálicos, diminuem-se a atividade da enzima e, consequentemente, a redução da troca de Na^+–K^+. Isto promove aumento do Na^+ intracelular, que, uma vez em excesso, é trocado por Ca^{++}, que leva a um influxo maior de Ca^{++} para dentro da célula, o qual é oferecido em maior concentração às proteínas contráteis, aumentando, assim, a intensidade de contração do músculo cardíaco.

Outros efeitos importantes dos digitálicos são: os níveis terapêuticos plasmáticos restabelecem os reflexos barorreceptores, que estão comprometidos nos pacientes com ICC; aumentam a atividade parassimpática nos nós sinoatrial e atrioventricular e nos átrios; e diminuem, consequentemente, os efeitos simpáticos, os quais associam-se à diminuição das concentrações de norepinefrina que ocorre durante a terapia. Tudo isso resulta na diminuição da frequência cardíaca, demonstrando também seu efeito antiarrítmico (Figura 23.5).

Usos, efeitos terapêuticos, colaterais e/ou tóxicos

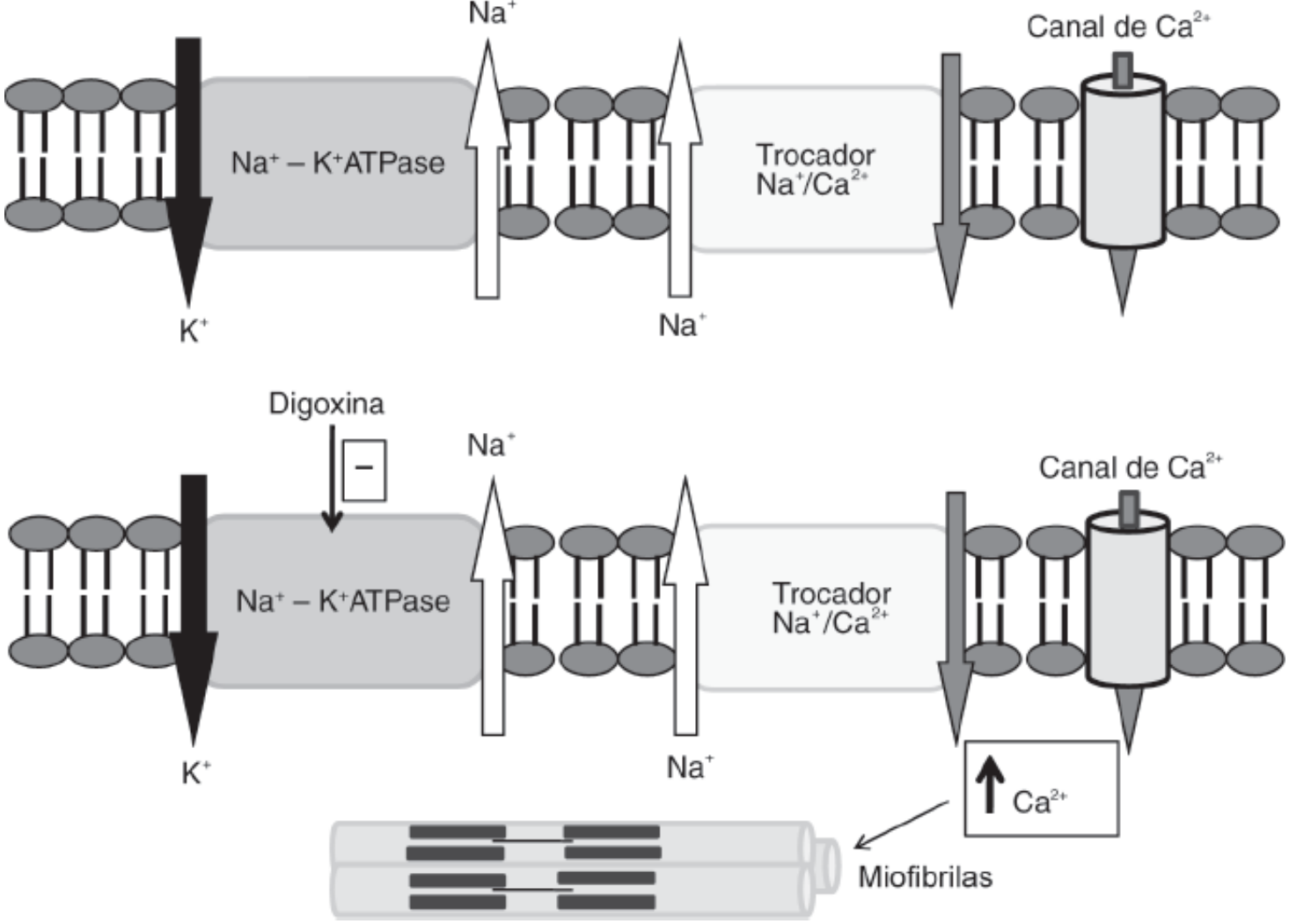
Os digitálicos são indicados, primordialmente, quando há disfunção miocárdica sistólica, ou seja, quando o paciente apresenta as chamadas taquiarritmias supraventriculares (dentre elas principalmente a fibrilação atrial), ou ainda quando ambas ocorrem simultaneamente.

A disfunção miocárdica sistólica, ou seja, quando o coração insuficiente tem sua capacidade de contração diminuída, ocorre nos casos de cardiomiopatia dilatada, que pode ser primária ou decorrente de outras doenças cardíacas, como as valvares, congênitas, sistêmicas, isquêmicas ou tóxicas, e também nos estágios avançados da doença valvar mitral.

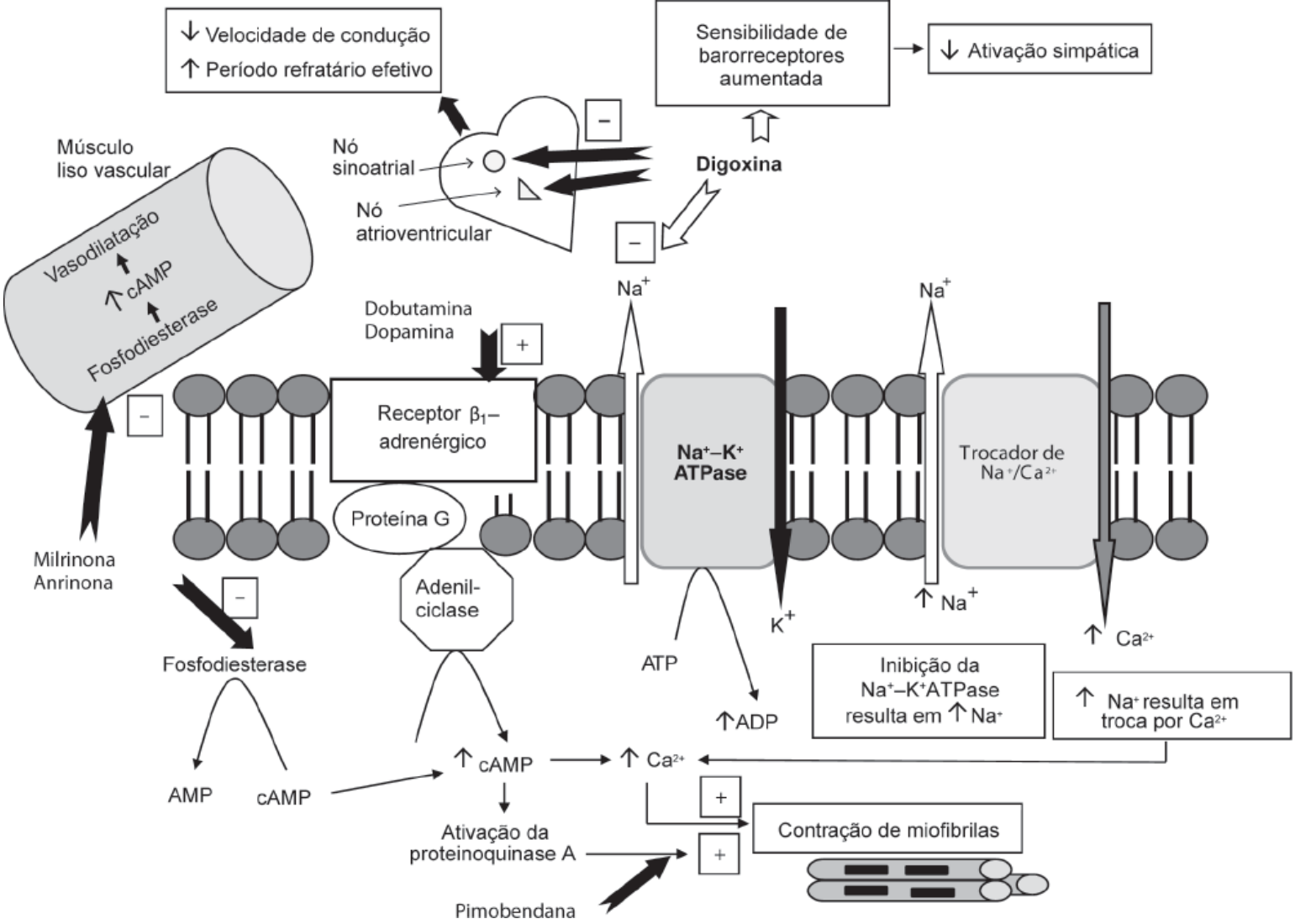
Nas taquiarritmias supraventriculares, o coração insuficiente não contrai adequadamente, e na tentativa de compensar esta disfunção, aumenta a frequência cardíaca, gerando taquicardia e até mesmo taquicardia de focos ectópicos supraventriculares (*i. e.*, além daquele do marca-passo primordial do coração, que é o nó sinusal). Podem-se citar principalmente a fibrilação atrial e os distúrbios do ritmo decorrentes da ICC. Os digitálicos são indicados principalmente quando há ICC, quer seja primária, pela cardiomiopatia dilatada, ou secundária, pelas doenças que diminuem o desempenho cardíaco.

QUADRO 23.3 Características farmacocinéticas de alguns digitálicos.

	Absorção por via oral (%)	Biodisponibilidade (%)	Eliminação biliar (%)	Meia-vida	Eliminação renal
Digoxina	75 a 85	67	6,8	36 h	Inalterada
Digitoxina	100	100	27	5 a 7 dias	Metabólitos inativos (85%)



■ **Figura 23.4** Mecanismo de ação dos digitálicos. Estes têm seu efeito inotrópico positivo resultante da inibição da enzima Na^+–K^+ ATPase, que é responsável pela saída de íons Na^+ que são trocados por íons K^+. Com a inibição da enzima há aumento do Na^+ intracelular que, uma vez em excesso, é trocado por de Ca^{2+}, aumentando seus níveis intracelulares. O Ca^{2+} é então oferecido em maior concentração às proteínas contráteis (miofibrilas).



■ **Figura 23.5** Esquema do mecanismo de ação inotrópico dos digitálicos, da dobutamina, da dopamina, da anrinona e da milrinona. A inibição da Na^+–K^+ATPase pelos digitálicos eleva as concentrações intracelulares de Na^+ disponíveis para a troca com Ca^{2+}.

Por outro lado, os digitálicos, por aumentarem o inotropismo cardíaco e diminuírem a frequência cardíaca, são contraindicados quando houver obstruções ao fluxo ventricular esquerdo, pericardite, tamponamento cardíaco, taquicardia ventricular, taquicardia ventricular paroxística, doença cardíaca sem sinais de ICC e quando o eletrocardiograma mostrar sinais de doença dos nós sinusal e atrioventricular; não são recomendados na síndrome de Wolf-Parkinson-White (em que existe uma via direta que liga o marca-passo primário – nó sinusal diretamente ao nó atrioventricular – sem passar pelos feixes internodais e ramos de Backman dos átrios; ver *Capítulo 24*), por promoverem a condução pela via acessória e levarem à fibrilação ventricular.

Fatores a considerar quando os digitálicos são usados

A determinação da dose de digitálicos deve ser feita para cada paciente, pois as características farmacocinéticas podem variar de paciente para paciente, além de outros fatores intercorrentes que são comentados adiante. Atualmente não se utiliza mais a chamada digitalização, isto é, uma dose maior de ataque seguida de uma dose de manutenção, recomendando-se a terapia com a dose de manutenção, seguida de avaliação dos níveis séricos do digitálico após 3 a 5 dias, a fim de se determinar a dose apropriada (a amostra de sangue deve ser colhida 6 a 8 h após a última administração; para digoxina, o nível sérico adequado é 1,5 a 2 ng/mℓ; obviamente, se o paciente não apresentar sinais clínicos de intoxicação). No Brasil já existem laboratórios que fazem tal dosagem em amostras de sangue de animais.

A diminuição da dose dos digitálicos deve ser feita nas seguintes situações: presença de sinais de distúrbios eletrolíticos (principalmente do sódio, potássio e cálcio), que ocorrem, por exemplo, na insuficiência renal crônica

ou na eclâmpsia; presença de distúrbio endócrino como o hipo- ou hipertireoidismo; presença de hipoxia miocárdica, detectada no eletrocardiograma pela alteração do segmento ST e da onda T ou pelo ecocardiograma, através da diminuição (hipocinesia) das paredes das câmaras cardíacas; presença de insuficiências renal ou hepática, uma vez que a digitoxina é excretada por via hepática, enquanto a digoxina é excretada por via renal; em pacientes obesos, pois os digitálicos não se difundem em gordura, facilitando a intoxicação; em pacientes caquéticos, pois o músculo esquelético é o maior depósito dos digitálicos; uso concomitante de outro medicamento, como, por exemplo, pectina-caulim, metoclopramida, neomicina e antiácidos, pois estes reduzem a absorção do digitálico, enquanto a quinidina diminui o *clearance* do digitálico, ao diminuir sua biodisponibilidade, fato que também é observado em gatos tratados simultaneamente com furosemida e ácido acetilsalicílico.

Constatação dos efeitos benéficos advindos do uso dos digitálicos

Os sinais do efeito positivo dos digitálicos são aumento da diurese, diminuição frequência cardíaca, constatação do aumento do intervalo PR pelo eletrocardiograma, melhora dos parâmetros ecocardiográficos relacionados à contratilidade e nível sérico de digitálico (quando possível fazer a mensuração) de 1 a 2 ng/mℓ.

Assim, para obter-se sucesso com o uso dos digitálicos deve-se:

- Escolher a dose cuidadosamente, levando em consideração fatores como obesidade, idade, função renal, distúrbios eletrolíticos e uso concomitante de outro medicamento; iniciar o tratamento com a menor dose escolhida e monitorar o paciente com o eletrocardiograma e, se possível, por meio da avaliação dos níveis séricos do digitálico
- Orientar o proprietário do paciente sobre os sintomas clínicos de intoxicação, como, por exemplo, inapetência, anorexia, vômitos ou diarreia.

Intoxicação por digitálicos

A intoxicação digitálica é infelizmente comum na clínica veterinária. Estudos recentes mostram que, na espécie humana, 13 a 23% dos pacientes se intoxicam quando fazem uso de digoxina; já em cães, acredita-se que 25% dos animais tratados com digitálicos apresentem quadro de intoxicação.

Os sinais de intoxicação podem ser: de origem nervosa, ocorrendo depressão do sistema nervoso central, observando-se letargia; gastrintestinais, como anorexia, vômito e diarreia; e cardíacos, levando a arritmias cardíacas. A anorexia e o vômito ocorrem por mediação dos quimiorreceptores centrais e medulares, podendo ocorrer antes ou depois dos sinais de arritmia. As arritmias podem ser tanto bradiarritmias quanto taquiarritmias em consequência dos efeitos dos digitálicos quer sobre o sistema nervoso autônomo, quer diretamente sobre as células miocárdicas.

Nos pacientes com arritmias ventriculares (de origem em focos ventriculares que não o marca-passo primário, isto é, o nó sinusal), o uso de digitálicos pode exacerbá-las. Bigeminismo ventricular (ocorrência de um batimento cardíaco normal e outro de origem ventricular, alternadamente) pode ocorrer após a digitalização.

O eletrocardiograma também auxilia no diagnóstico de intoxicação, sendo observadas alterações de seus parâmetros, como o aumento do intervalo PR, bloqueio atrioventricular de primeiro e de segundo graus, além de alterações do segmento ST (ver *Capítulo 24*).

A conduta adequada nos quadros de intoxicação por digitálico inclui a determinação das concentrações séricas do digitálico, com níveis séricos superiores a 2,5 ng/mℓ indicando intoxicação. Porém, como nem sempre é possível realizar esta avaliação, recomenda-se a suspensão temporária da terapia, visando reduzir os sinais clínicos da intoxicação. Procede-se à realização do eletrocardiograma para avaliar a presença das arritmias e distúrbios de condução; controlam-se as arritmias ventriculares associadas à intoxicação com antiarrítmicos, como lidocaína ou procainamida (ver *Capítulo 24*). Faz-se a determinação dos níveis séricos de potássio, pois a hipopotassemia exacerba a intoxicação e diminui a eficácia dos antiarrítmicos. Na espécie humana recomenda-se ainda o uso da colestiramina, substância capaz de sequestrar bile, facilitando a eliminação dos digitálicos excretados por esta via (principalmente a digitoxina).

Posologia e especialidades farmacêuticas

O Quadro 23.4 apresenta a posologia e as especialidades farmacêuticas dos principais digitálicos de uso em Medicina Veterinária.

AMINAS SIMPATOMIMÉTICAS: DOBUTAMINA E DOPAMINA

Introdução

As aminas simpatomiméticas promovem o aumento da contratilidade miocárdica ao ocuparem o receptor beta-adrenérgico e, assim, estimularem a proteína G, que ativa a adenilciclase, transformando o ATP em cAMP. Este, por sua vez, atua como segundo mensageiro, estimulando o sistema celular da proteinoquinase, melhorando, assim, a contratilidade (Figura 23.5).

A dobutamina e a dopamina são agentes agonistas adrenérgicos utilizados para o tratamento a curto prazo nas emergências oriundas das ICC avançadas decorrentes da disfunção ventricular sistólica e refratárias à terapia clássica. Ambas têm efeito positivo sobre o inotropismo e a condução cardíaca, existindo uma predileção pelo uso da dobutamina devido ao fato de ser menos arritmogênica que a dopamina. O fato de epinefrina ser mais arritmogênica (não ter afinidade seletiva para receptores beta-adrenérgicos) que a dobutamina e a dopamina, faz com que ela seja preterida nas emergências cardíacas, porém não se devem esquecer suas propriedades inotrópicas nem que é precursora da dopamina.

QUADRO 23.4 Digitálicos, posologia e especialidades farmacêuticas.

Digitálico	Posologia	Especialidades farmacêuticas
Digoxina	Cão: 0,0022 mg/kg 2 vezes/dia VO 0,02 a 0,04 mg/kg IV a cada 1 h, durante 4 h para cães com menos de 20 kg 0,22 mg/m^2 área corpórea, 2 vezes/dia VO*	Digoxina®, Lanoxin®, Lanitop®
	Gato: 2 a 3 kg – 0,0312 mg a cada 48 h 4 a 5 kg: 0,0312 mg a cada 24 h + 6 kg: 0,0312 mg 2 vezes/dia VO; 0,007 mg/kg 1 vez/dia, quando associada a furosemida e ácido acetilsalicílico	
	Equino: 0,02 a 0,05 mg/kg IV 0,15 a 0,35 mg/kg VO	
Digitoxina	Cão: 0,00333 mg/kg 2 vezes/dia para os de grande porte; 3 vezes/dia para os de pequeno porte	Digitaline®
	Gato: não recomendado	

IV: via intravenosa; VO: via oral. *Fórmula para o cálculo da área corpórea em m^2 (AC): $AC\,(m^2) = \frac{K \times peso\,(g)^{2/3}}{10^{-4}}$, em que K = constante, sendo 10,1 para o cão e 10 para o gato.

Estrutura química

Tanto a dobutamina quanto a dopamina são catecolaminas, também chamadas de agentes simpatomiméticos, que têm como origem estrutural a β-feniletilamina, cuja estrutura básica é constituída por um anel benzeno e uma cadeia lateral de etilamina (ver *Capítulo 7*). Tal estrutura básica é modificada conforme a substituição nos

átomos α e β do C do anel benzeno. Assim, tem-se que a estrutura química da dopamina possui grupos hidroxilas nas posições 3 e 4 do anel benzeno, sendo também denominada 3,4-di-hidroxifeniletilamina. Já a dobutamina tem estrutura química semelhante à dopamina, mas possui um substituinte aromático no grupo benzeno.

Farmacocinética

A dobutamina, na forma de cloridrato, é administrada por via intravenosa em infusão lenta. O platô de concentração plasmática é atingido em 8 min da infusão. Terminada a infusão, não é mais detectada no plasma devido a sua meia-vida ser curta, cerca de 2 min; seus principais metabólitos são conjugados de dobutamina e 3-O-dobutamina.

A dopamina, também na forma de cloridrato, é também administrada por via intravenosa em infusão lenta. Atualmente existem análogos que são administrados por via oral, a levodopa e a ibopamina, cuja eficácia e segurança ainda necessitam ser confirmadas por pesquisas adicionais. Mesmo sendo um neurotransmissor no sistema nervoso central, a injeção intravenosa de dopamina não exerce efeitos centrais, devido à impossibilidade de o agente atravessar a barreira hematencefálica.

Mecanismo de ação

O efeito inotrópico positivo da dobutamina é obtido por meio da ativação direta dos receptores β_1-adrenérgicos. É importante salientar que a dobutamina não ativa os receptores dopaminérgicos, nem aumenta o fluxo renal.

Já os efeitos cardiovasculares da dopamina são mediados por vários tipos de receptores: em concentrações de 1 a 1,5 mg/kg/min, a dopamina interage com os receptores dopaminérgicos D_1 e D_2 vasculares nos leitos renais, mesentéricos e coronarianos, causando vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo e, por isso, é utilizada nos pacientes portadores de ICC associada à insuficiência renal. Em concentrações entre 5 e 10 mg/kg/min, a dopamina tem efeito inotrópico positivo cardíaco, atuando sobre os receptores β_1-adrenérgicos do miocárdio; acima de 10 mg/kg/min, atua em receptores alfa-adrenérgicos, resultando em aumento da resistência vascular periférica, taquicardia e arritmia.

Usos, efeitos terapêuticos, colaterais e/ou tóxicos

A dobutamina e a dopamina são utilizadas principalmente para o tratamento emergencial das ICCs descompensadas, refratárias ao tratamento clássico, pois ambas têm efeito inotrópico positivo superior aos digitálicos.

A dobutamina aumenta a contratilidade cardíaca com pequenas mudanças da frequência cardíaca e na pós-carga, e, por isso, é preferida em detrimento de outros medicamentos simpatomiméticos.

A dopamina também aumenta a contratilidade cardíaca, mas é preferencialmente utilizada quando o paciente possui um quadro renal associado à ICC, pois, em baixas doses, a dopamina aumenta o fluxo sanguíneo renal.

O principal efeito adverso de ambos os agentes é alterar a frequência cardíaca. A infusão lenta da dobutamina pode aumentar ligeiramente a pressão arterial e a frequência cardíaca, pois atualmente comprovou-se agir fracamente em receptores β_2 e α_1-adrenérgicos; a infusão lenta de dopamina, além de alterar bastante a frequência cardíaca, pode causar arritmias, hipertensão, vômito e náuseas. Tais fatos podem ser corrigidos diminuindo-se a velocidade de infusão.

Posologia e especialidades farmacêuticas

O Quadro 23.5 apresenta a posologia e as especialidades farmacêuticas da dobutamina e da dopamina.

INODILATADORES

Introdução

O manejo moderno terapêutico da IC e da ICC procura melhorar o inotropismo sem interferir no gasto de energia, o que ocorre de modo importante quando do uso dos digitálicos. O conceito de inodilatador (*i. e.*, efeito inotrópico positivo e vasodilatador sistêmico arterial e venoso) reflete o uso de medicamentos que irão beneficiar o paciente de modo a corrigir o inotropismo e a vasoconstrição, os dois fatores preponderantes na instalação da IC e desencadeamento da descompensação da ICC. Historicamente, este manejo iniciou-se com o uso da associação da dobutamina (inotrópico) com o nitroprussiato (vasodilatador), e hoje é representada principalmente por pimobendana, milrinona e anrinona, que são descritas a seguir.

Pimobendana

A pimobendana é um medicamento de propriedades inodilatadoras utilizado no manejo clínico de cães portadores de IC e ICC oriundas tanto da doença crônica valvar mitral, como da cardiomiopatia dilatada. Os trabalhos publicados relatam que a pimobendana é um medicamento utilizado com sucesso na terapia e manutenção da função sistólica de cães, sem o aparecimento dos efeitos adversos relatados com os demais medicamentos usados para este objetivo na terapia cardiovascular, além de promover vasodilatação, sendo uma alternativa terapêutica segura, bem tolerada pelos cães portadores de IC e ICC.

QUADRO 23.5 Dobutamina e dopamina: posologia e especialidades farmacêuticas.

Nome	Velocidade de infusão (mg/kg/min)	Especialidades farmacêuticas
Dobutamina	Cão: 5 a 15 Gato: 2,5 a 10	Dobutrex®
Dopamina	2 a 8	Revivan®

Estrutura química

A pimobendana é um derivado benzimidazol-piridazinona, classificado como inodilatador, isto é, tem efeito inotrópico positivo e vasodilatador sistêmico arterial e venoso.

Farmacocinética

A pimobendana é importada legalmente, sendo encontrada na forma de cápsulas gelatinosas com 1,25; 2,5 ou 5 mg (México, EUA, Austrália e Europa). É administrada por via oral, e a presença de alimento no estômago diminui sua eficácia, por isso sugere-se administrar pelo menos uma hora antes do fornecimento de alimento. O pico hemodinâmico é atingido entre 8 e 12 h.

Mecanismo de ação

Ao contrário da milrinona e da anrinona que aumentam o inotropismo, inibindo a fosfodiesterase III e originando um aumento importante da concentração de cálcio associado a um aumento do consumo miocárdico de oxigênio, a pimobendana, em doses farmacológicas, tem poucos efeitos sobre a fosfodiesterase III, atuando na interação do cálcio com a troponina C (Figura 23.5), o que resulta em aumento do inotropismo sem consumo de oxigênio. Isto faz com que a pimobendana melhore a função sistólica, aumentando a eficácia contrátil sem influenciar focos de arritmia, o que a torna um medicamento seguro.

A pimobendana tem ainda efeito sobre a fosfodiesterase V, presente em altas concentrações na musculatura lisa dos vasos e artérias pulmonares, promovendo assim seu efeito vasodilatador importante, tanto arterial como venoso, reduzindo a pré e pós-carga.

Usos, efeitos terapêuticos, colaterais e/ou tóxicos

A pimobendana é utilizada na terapia das fases iniciais de IC e na ICC crônica em pacientes portadores das mais diversas cardiopatias, principalmente, doença valvar crônica mitral e cardiomiopatia dilatada dos cães. Pode ser associada aos demais medicamentos de uso corrente na terapia cardiológica, como diuréticos, inibidores de enzima conversora de angiotensina (ECA), betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio.

A pimobendana foi liberada para uso em cães, em 2000, na Europa, Austrália, México, Canadá e mais

recentemente nos EUA (2007), sendo comercializada com o nome de Vetmedin®.

A dose recomendada é de 0,25 a 0,3 mg/kg a cada 12 h, lembrando que deve ser administrada antes da alimentação.

Estudos revelaram que a pimobendana é bem tolerada quando administrada nos cães com IC e ICC, sendo inicialmente relatados sinais de hipotensão e gastrintestinais (vômito e anorexia) quando associada ao inibidor de ECA, porém atualmente não observados. Como todos os inotrópicos, a pimobendana deve ser evitada em pacientes com hipertrofia miocárdica e com situações de aumento de pós-carga evidentes (estenoses aórtica e pulmonar).

Os trabalhos recentes relatam que a pimobendana, utilizada já nas fases iniciais de IC, pode diminuir consideravelmente a frequência cardíaca, diminuir o tamanho do coração insuficiente (geralmente aumentado no ecocardiograma), adequar a pré- e a pós-carga, melhorando assim a qualidade de vida e aumentando a sobrevida do paciente portador de IC e ICC.

Milrinona e anrinona

Estrutura química

Os compostos derivados de bipiridinas, milrinona e anrinona, são caracterizados por promover o aumento da contratilidade miocárdica e produzirem vasodilatação arteriolar importantes, sendo a milrinona 30 a 40 vezes mais potente que a anrinona.

Farmacocinética

A milrinona tem seu pico de efeito entre 1 e 2 min após a administração por via intravenosa, reduzindo-se a 50% após 10 min do final da infusão. Já a anrinona produz aumento da contratilidade após administração intravenosa em 5 min e seus efeitos são dissipados após cerca de 20 a 30 min do final da infusão. Estudos demonstraram que a anrinona possui grande margem de segurança e baixo risco de toxicidade, ao contrário da milrinona.

Mecanismo de ação

Ambos compostos bipiridínicos atuam inibindo a fração III da fosfodiesterase, enzima intracelular que hidrolisa o cAMP no miocárdio e no tecido vascular; ao inibir esta enzima, aumenta-se a concentração intracelular de cAMP, que resulta em efeito inotrópico positivo semelhante ao produzido pelos agentes simpatomiméticos (Figura 23.5). As diferenças entre os compostos milrinona e anrinona e os agentes simpatomiméticos estão no fato de que os primeiros não sensibilizam os recetores beta-adrenérgicos (efeito *bypass*) com o tempo, o que diminui o efeito inotrópico, além de produzirem efeito vasodilatador arteriolar por inibição da enzima fosfodiesterase, fato que não acontece com os agentes simpatomiméticos.

O efeito inotrópico destes compostos varia com a espécie animal, sendo, em geral, 100% nos cães e gatos, 50% nos seres humanos e primatas; a anrinona quando administrada em ratos aumenta somente 25% o inotropismo.

Usos, efeitos terapêuticos, colaterais e/ou tóxicos

A milrinona seria o composto preferido na clínica veterinária, mas é usado raramente, pois os clínicos, de modo geral, nas emergências cardiológicas preferem a dobutamina. A dose usada exclusivamente por via intravenosa é de 1 a 10 µg/kg/min. Seu uso na formulação oral em cães com cardiomiopatia dilatada, na dose de 0,5 a 1 mg/kg a cada 12 h, por 4 semanas, vem sendo acompanhado em alguns trabalhos, que avaliam os parâmetros ecocardiográficos para descrever se existe ou não correlação entre o medicamento e a melhora dos parâmetros. Os efeitos adversos observados são a exacerbação das arritmias ventriculares em até 5% e existe incompatibilidade entre milrinona e furosemida, o que faz com que ambos não sejam administrados juntos.

A anrinona é também administrada por via intravenosa na forma de solução, na dose de 10 a 100 µg/kg/min, possuindo maior margem de segurança que a milrinona, sendo incompatível com furosemida e dextrose.

Introdução

O uso dos medicamentos vasodilatadores, os quais reduzem pré- e pós-carga, na terapêutica da IC e da ICC, é largamente difundido em cardiologia humana desde os anos 1970, quando do uso do nitroprussiato. Sua aplicação em Medicina Veterinária foi relatada primeiramente entre os anos 1970 e 1980 e também já é fato nos diversos protocolos terapêuticos. Uma vez instalado o quadro de IC, sabe-se que ocorre redução do débito cardíaco, o que vai gerar uma sequência de fatores compensatórios, como a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o aumento do volume líquido intravascular e do tônus do sistema nervoso autônomo simpático. Todos estes mecanismos, em conjunto, vão melhorar a pré- e a pós-carga, e, quando instalado um quadro crônico de IC, levam, respectivamente, ao acúmulo de líquido, sem melhora do débito cardíaco, e ao aumento da quantidade de energia e oxigênio necessários para a contração ventricular, determinando a evolução do quadro para ICC. Fundamentalmente, pode-se considerar que os medicamentos vasodilatadores "previnem" o comprometimento progressivo da função miocárdica, oriunda da vasoconstrição, quando há insuficiência cardíaca, e visam principalmente controlar os efeitos deletérios causados pela vasoconstrição decorrente do estímulo dos receptores alfa-adrenérgicos, do aumento da angiotensina II e do aumento do tônus simpático.

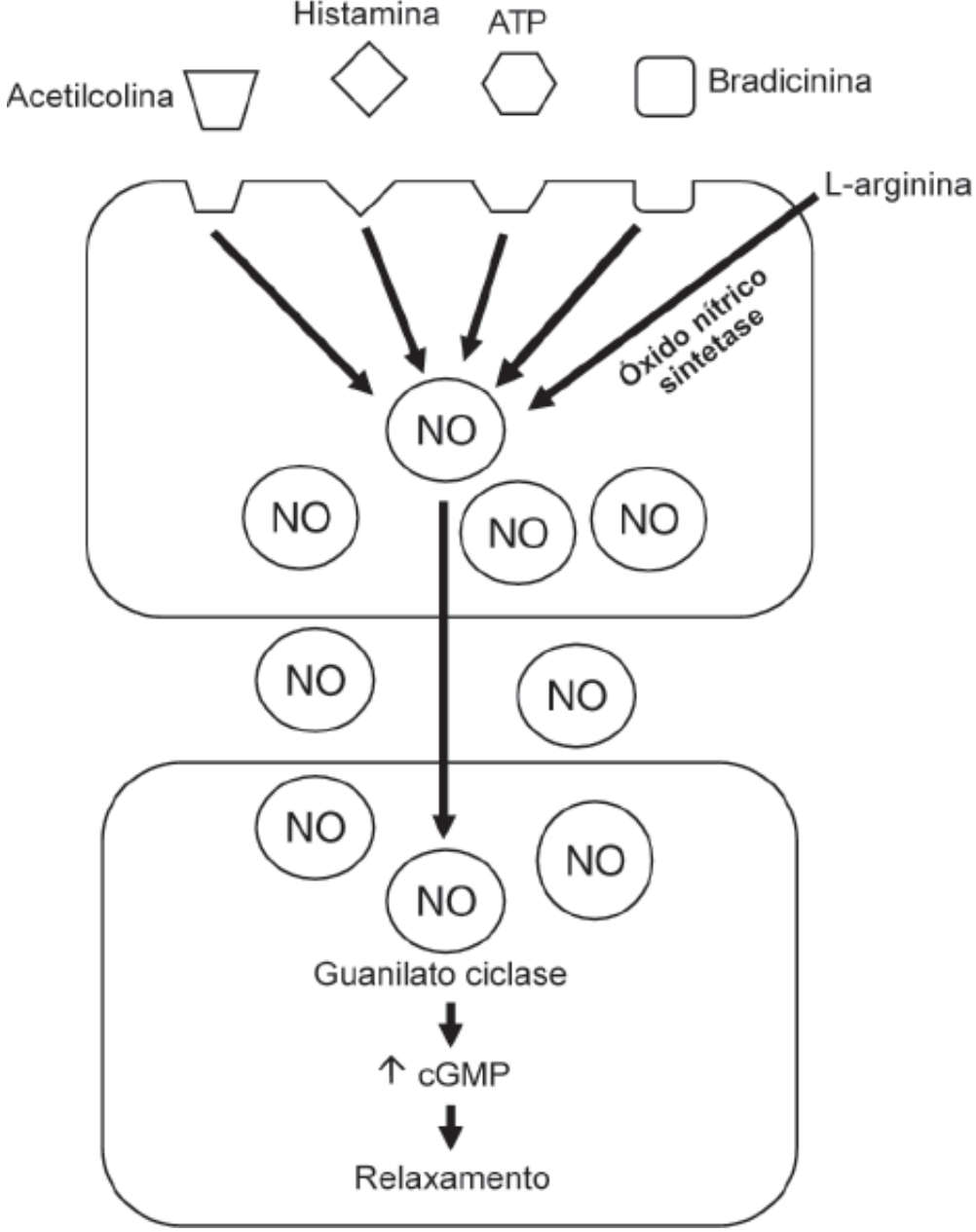
Mecanismo de ação e farmacocinética

Nitratos

Os nitratos, representados pela nitroglicerina (trinitrato de glicerina), nitroprussiato de sódio (nitroprussida) e dinitrato de isossorbida têm como característica comum fornecer óxido nítrico (NO) para os vasos. Sabe-se que o NO endógeno é oriundo da transformação de L-arginina pela enzima NO-sintetase, que ocorre no endotélio vascular; deste modo, o NO, que não requer interação com um receptor, por difusão atravessa a membrana e ativa a guanilato ciclase, que converte GMP em cGMP. Este, por sua vez, é o mediador do relaxamento da musculatura vascular lisa e, consequentemente, ocorre vasodilatação (Figura 23.6).

Nitroglicerina

Tanto em Medicina Humana como em Medicina Veterinária, a nitroglicerina, venodilatador de ação direta, é utilizada na forma de sistemas autoadesivos para absorção por via transdérmica que liberam 0,1 mg/h (para cães de pequeno porte e gatos) a 0,2 mg/h (para cães de maior porte), proporcionando níveis do agente por 24 h, sendo indicada para o tratamento do edema agudo de pulmão, pois ao promover a venodilatação, melhora a redistribuição do volume sanguíneo do compartimento vascular central para o periférico, diminuindo a pressão diastólica. Sua biotransformação hepática é bastante eficiente, gerando metabólitos solúveis. Estudos recentes demonstram existir controvérsias sobre sua eficácia em cães e gatos, tendo em vista os relatos de diminuição dos efeitos farmacológicos com o uso prolongado.



■ **Figura 23.6** Esquema do mecanismo de ação dos vasodilatadores de ação direta: nitratos.

Nitroprussiato de sódio

É um potente venodilatador e vasodilatador arteriolar, administrado por via intravenosa na forma de infusão contínua, sendo muito utilizado em Medicina Humana para o tratamento das crises hipertensivas, pouco usado em Medicina Veterinária. Sua biotransformação gera metabólitos cianogênicos, que são convertidos no fígado para eliminação renal, sendo estes os responsáveis pelo aparecimento dos efeitos tóxicos, como náuseas, tremores musculares, além da hipotensão.

Dinitrato de isossorbida

Potente vasodilatador coronariano, usado experimentalmente nos cães, é biotransformado no fígado em metabólitos mais ativos que o medicamento original, o que faz com que a administração oral seja bastante efetiva no sentido de obter vasodilatação.

Vasodilatadores puros

Neste grupo tem-se: hidralazina, anlodipino, prazosina, siderafil e inibidores da ECA.

Hidralazina

É um medicamento que tem ação arteriolar direta e atua na musculatura vascular lisa, geralmente escolhido

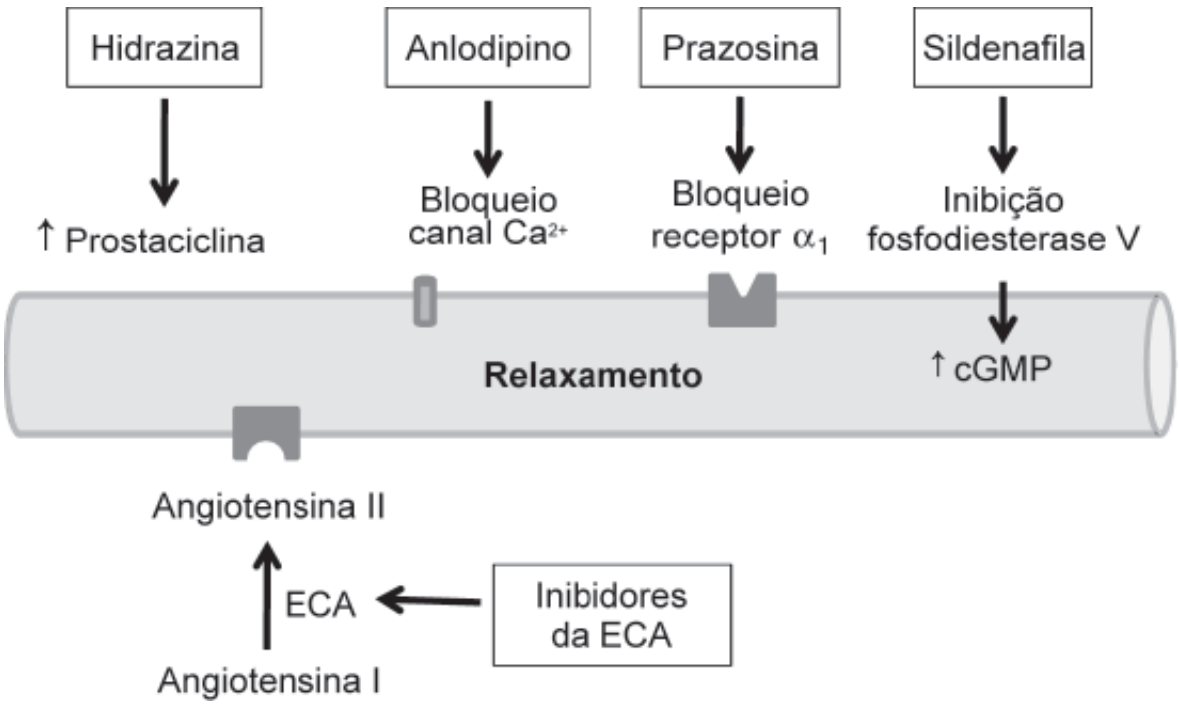
para uso nos casos de ICC refratária ao uso de outros vasodilatadores. Seu mecanismo de ação está relacionado ao aumento da concentração de prostaciclina no sistema arteriolar, fato que produz relaxamento da musculatura lisa, principalmente dos leitos coronariano, renal, cerebral e mesentérico (Figura 23.7). Não atua no sistema venoso e aumenta a contratilidade miocárdica por via reflexa por ativar as vias de produção de histamina que gera norepinefrina. É bem absorvida por via oral, agindo após 1 h da administração oral, sendo biotransformada por acetilação hepática; não é excretada por via renal, mas sim por via hepática, porém a uremia altera sua biotransformação. O relaxamento arteriolar resulta em diminuição da resistência vascular periférica e aumento do débito cardíaco em pacientes com ICC. Quando administrada em pacientes sem ICC, pode gerar queda da pressão arterial acompanhada de ativação do sistema nervoso autônomo simpático; isso gera um aumento da frequência cardíaca, que, associado ao aumento da contratilidade miocárdica, restaura a pressão arterial. Tal fato também pode estar relacionado ao seu mecanismo de ação. Deste modo, é bastante eficiente nos pacientes com ICC, principalmente nos casos associados à doença crônica valvar mitral. Seu pico de ação ocorre após 30 a 60 min da administração oral e dura por cerca de 12 h.

Anlodipino

O anlodipino, por ser um bloqueador dos canais de Ca^{++}, é um medicamento classificado como antiarrítmico de classe IV. Seu efeito sobre os tecidos cálcio-dependentes (Figura 23.7), como os nós sinusal e atrioventricular, é relativamente pequeno, sendo utilizado principalmente como um vasodilatador arteriolar, pois atua primariamente nos canais de cálcio da musculatura lisa vascular arteriolar. É administrado por via oral; apresenta meia-vida de 30 h para o cão e é utilizada como agente hipotensor, tanto nos casos de cardiomiopatia como na insuficiência valvar mitral. Após a administração oral ou intravenosa, cerca de 45% do medicamento é excretado via renal biotransformado por oxidação, principalmente, e somente 2% é excretado não biotransformado. Estudos recentes mostram que o anlodipino pode comprometer a função renal, sendo que sua utilização, nestes quadros associados, deve ser criteriosa.

Prazosina

A prazosina é um antagonista α_1-adrenérgico (Figura 23.7) que reduz a pressão arterial e aumenta o débito cardíaco, sendo utilizado como anti-hipertensivo em seres humanos. É biotransformada pelo fígado e excretada em etapas, ligando-se amplamente às proteínas. Os efeitos tóxicos mais importantes são a hipotensão e os efeitos gastrintestinais. É pouco utilizada em Medicina Veterinária devido à dificuldade da acomodação da dose terapêutica e à alta frequência dos efeitos tóxicos.



■ **Figura 23.7** Esquema do mecanismo de ação dos vasodilatadores: hidrazina, anlodipino, prazosina, sildenafila e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA).

Sidenafila

A sildenafila (Viagra®) é um medicamento inibidor da fosfodiesterase V, enzima encontrada em altas concentrações nos pulmões e tecido erétil peniano humano, sendo elevada principalmente nos pacientes com hipertensão pulmonar. Assim sendo, a sildenafila promove principalmente vasodilatação pulmonar sistêmica ao inibir a ação da enzima e, consequentemente, aumenta o cGMP, prolongando o efeito vasodilatador do óxido nítrico (Figura 23.7). Pode ser administrado em comprimidos ou soluções orais formuladas especialmente para os cães, podendo ser utilizado em conjunto com os demais medicamentos clássicos da terapia cardiovascular (diuréticos, inibidores da ECA, pimobendana), nos pacientes que apresentam como sinal clínico importante a tosse, causada pela hipertensão pulmonar diagnosticada ao ecocardiograma, na dose de 0,25 a 0,3 mg/kg, via oral.

Inibidores da enzima conversora de angiotensina

Este grupo é representado pelos medicamentos que, como o próprio nome indica, inibem a enzima responsável pela conversão da angiotensina I em angiotensina II (Figura 23.7). São eles: captopril, enalapril, benazepril, lisinopril e ramipril. Somente o captopril e o lisinopril são medicamentos ativos; os demais são denominados profármacos, ou seja, necessitam ser hidrolisados por esterases hepáticas para se tornarem ativos.

O captopril, em seres humanos sadios, tem 70% da dose oral bem absorvidos e 30% ligam-se à proteína; 35% são eliminados por via renal de forma inalterada; a eliminação renal relaciona-se à eliminação de creatinina.

O maleato de enalapril é absorvido por via oral, sendo a desesterificação hepática, formando o enalaprilato, essencial para torná-lo ativo, e sua eliminação é também renal. É o único medicamento deste grupo aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para uso em cães e gatos nos EUA.

O benazepril, assim como o maleato de enalapril, é bem absorvido por via oral e precisa ser biotransformado no fígado em benazeprilato para ser ativo; liga-se em até 95% às proteínas plasmáticas, sendo eliminado por via renal (50% para cães e 15% para gatos) e biliar (50% para cães e 85% para gatos), o que faz com que seja mais indicado nos pacientes com problemas renais associados à cardiopatia e gatos portadores de doença renal crônica. Os trabalhos da literatura relatam que o benazepril é um vasodilatador que, com o uso nos cães portadores de doença crônica valvar mitral já nas fases iniciais de IC, aumenta o tempo de evolução para ICC, diminui o refluxo sanguíneo para o átrio esquerdo e, consequentemente, o seu tamanho, melhora a qualidade de vida e aumenta a sobrevida.

O lisinopril, tão potente como o maleato de enalapril, é também administrado por via oral; atualmente é bastante utilizado no manejo dos quadros agudos de ICC, sendo administrado por via sublingual, possuindo características farmacocinéticas semelhantes.

Em resumo, os vasodilatadores, de modo geral, são administrados principalmente por via oral, podendo ser usados por via intravenosa e sobre a pele íntegra em situações de emergência, como, por exemplo, no edema agudo de pulmão (no caso da nitroglicerina); são absorvidos tanto através da pele íntegra como pelo sistema digestório. A biotransformação é basicamente hepática, e a excreção, em sua maior proporção, renal, exceto com relação ao benzapril para os gatos, devendo ser observados os detalhes específicos de cada medicamento, para melhor uso terapêutico.

Usos, efeitos terapêuticos, colaterais e/ou tóxicos

A associação de vasodilatadores aos demais medicamentos utilizados no tratamento da IC e da ICC faz parte do protocolo terapêutico mais eficiente, visto que combate os efeitos indesejados da vasoconstrição provocados na insuficiência cardíaca e melhora o desempenho cardíaco, sem alterar o inotropismo e o consumo de oxigênio, conforme o descrito no Quadro 23.1.

Os vasodilatadores são medicamentos redutores da pré-carga, assim como os diuréticos, ou também redutores de pré- e pós-carga, como os inibidores da ECA. No caso da nitroglicerina, por exemplo, atuam reduzindo a pressão venosa, sem comprometer o débito cardíaco, quando em doses adequadas. Já com relação aos inibidores da ECA podem diminuir o tamanho ventricular e a tensão da parede, reduzindo também a

pós-carga. Hipotensão, depressão, letargia, náuseas e azotemia pré-renal são os efeitos colaterais mais comumente relatados.

Estudos clínicos em cães com doença valvar crônica mitral em fases avançadas (ICC) com a presença de tosse mostram a melhora do quadro depois de instituída a terapia com hidralazina, que leva a diminuição da pressão sanguínea e da resistência vascular e aumento do débito cardíaco. Atualmente, devido ao uso mais frequente dos inibidores da ECA, que, reconhecidamente, diminuem tanto a atividade neuro-hormonal como a progressão de IC, com grande margem de segurança e eficácia de utilização, o uso de hidralazina tem diminuído bastante. Seu emprego em casos crônicos é uma alternativa quando o proprietário quer diminuir o custo financeiro da terapia com inibidores da ECA. Os efeitos colaterais mais importantes decorrentes do uso da hidralazina são a hipotensão e a taquicardia, podendo também ocorrer desarranjos gastrintestinais.

O prazosina é um bloqueador seletivo dos receptores α_1-adrenérgicos pós-sinápticos, levando à dilatação arterial e venosa. Não é muito utilizado atualmente em Medicina Veterinária, pois os estudos clínicos não demonstram o aumento da sobrevida observado com o uso dos inibidores da ECA.

Será descrito aqui, sucintamente, o funcionamento do SRAA para melhor se conhecerem os usos e efeitos terapêuticos dos inibidores da ECA. Quando instalado o quadro de IC, a renina renal é liberada pela estimulação simpática e pela redução da perfusão renal. Esta irá atuar sobre o angiotensinogênio, produzindo angiotensina I, que é inativa. A ECA transforma a angiotensina I em angiotensina II nos pulmões e células endoteliais, que é a forma ativa, produzindo vasoconstrição e estimulando a liberação de aldosterona do córtex adrenal, que, por sua vez, induz a resposta inotrópica positiva do miocárdio e hipertrofia dos miócitos cardíacos, influencia a proliferação hormonalmente mediada dos fibroblastos cardíacos e aumenta a produção de colágeno. Ocorrendo ativação excessiva do SRAA, os inibidores da ECA impedem os efeitos vasoconstritores diretos da angiotensina II e diminuem a retenção de sódio e água, por diminuírem a liberação de aldosterona. Tais efeitos permitem que os inibidores da ECA diminuam a pré-carga e a pós-carga em pacientes com IC, conseguindo manter o coração insuficiente no tamanho “menor” possível, melhorando a eficácia hemodinâmica.

Dentre os inibidores da ECA, o captopril foi o primeiro a ser utilizado em Medicina Humana, promovendo um aumento do débito cardíaco, reduzindo a resistência vascular e a pressão no átrio direito. Atua diminuindo o nível circulante de angiotensina II, inibindo a degradação de bradicinina e diminuindo a liberação de hormônio antidiurético. Anorexia, vômitos e diarreia esporadicamente hemorrágica podem ocorrer e muitas vezes se confundem com os efeitos colaterais dos digitálicos. A meia-vida curta do captopril implica um intervalo entre doses de 8 h, o que também é fator limitante de uso quando comparado ao enalapril. Foi utilizado para o tratamento das principais cardiopatias nos animais, mas atualmente é pouco utilizado em virtude do surgimento de outros inibidores da ECA. Podem ocorrer hipercalcemia e insuficiência renal, principalmente nos pacientes tratados com a dose de 2 mg/kg, 3 vezes/dia.

Outro inibidor da ECA utilizado no tratamento da IC é o maleato de enalapril, administrado a cada 12 ou 24 h. Estudos clínicos demonstram a melhora significativa dos sinais de IC e ICC em cães com cardiomiopatia dilatada e doença valvar crônica mitral (as duas afecções cardíacas mais comuns em clínica de pequenos animais); relatam ainda o aumento da sobrevida após o diagnóstico de doença cardíaca. Em Medicina Humana, seu uso diminui a mortalidade e a necessidade de hospitalização em pacientes com ICC sintomática. Sabe-se que atua interrompendo o processo de dilatação ventricular esquerda e a disfunção sistólica que acompanham a ICC. Em gatos, o uso no tratamento da cardiomiopatia hipertrófica é controverso por aumentar a obstrução dinâmica do escoamento ventricular esquerdo. Basicamente, é utilizado no tratamento da ICC em gatos que não melhoram com o uso de diuréticos e bloqueadores beta-adrenérgicos ou bloqueadores dos canais de cálcio, sem a presença de derrame pleural. Pode ocorrer doença renal, principalmente nos pacientes que recebem diuréticos associados.

O lisinopril não tem seu uso aprovado nos EUA para cães, ainda; contudo, é alternativa devido ao seu baixo preço e ao fato de o intervalo de administração ser de 24 h.

O benazepril tem seu uso baseado em estudos clínicos europeus e norte-americanos, e sua grande vantagem é que sua eliminação é principalmente hepática, tanto no cão como no gato, sendo conveniente nos pacientes com problemas renais, além de ser administrado a cada 24 h. A vasodilatação produzida pelo medicamento resulta em redução da pressão intraglomerular e aumento da filtração glomerular, reduzindo o

aparecimento de proteinúria e aumentando a taxa de eliminação de ureia e creatinina. Assim como o maleato de enalapril, melhora os sinais de IC, retardando o aparecimento da ICC, aumentando a sobrevida e a qualidade de vida do cardiopata.

Em resumo, os vasodilatadores são indicados na terapia da IC provocada pela doença valvar crônica mitral, cardiomiopatias, anomalias cardíacas congênitas e outras afecções que atingem secundariamente o sistema circulatório.

A escolha do paciente a ser submetido à terapia vasodilatadora deve ser feita de maneira rigorosa. Indica-se a terapia vasodilatadora quando o objetivo for diminuir a pré-carga, diminuir a pós-carga, melhorando o desempenho cardíaco sem aumentar a contratibilidade. Assim sendo, o diagnóstico correto e a classificação da fase de IC são determinantes para o início do uso dos vasodilatadores.

O uso inadequado ou excessivo dos vasodilatadores pode causar problemas sérios, como redução excessiva do débito cardíaco, hipotensão (venodilatadores), hipotensão e taquicardia reflexa (vasodilatadores arteriais). A suspensão abrupta da terapia vasodilatadora pode causar aumento da resistência vascular sistêmica e das pressões de preenchimento ventricular e diminuição excessiva do débito cardíaco; por isso, a suspensão do tratamento deve ser feita de forma lenta, e não abrupta.

O Quadro 23.6 apresenta os principais vasodilatadores, o emprego terapêutico, bem como os principais efeitos benéficos e colaterais.

Posologia e especialidades farmacêuticas

O Quadro 23.7 apresenta os principais vasodilatadores, a classificação, o posologia e as especialidades farmacêuticas.

QUADRO 23.6 Vasodilatadores: mecanismo de ação, emprego terapêutico e efeitos.

Mecanismo de ação	Vasodilatador	Emprego terapêutico	Atuação	Efeitos colaterais
Direta venosa	Nitroglicerina	Edema agudo do pulmão	Venosa direta	Hipotensão
Direta arteriolar	Dinitrato de isossorbida	Vasodilatador coronariano	Arterial coronariana	Uso discutível
Direta arteriolar e venosa	Nitroprussiato	ICC refratária à terapia convencional	Vasodilatação direta arteriolar e venosa	Hipotensão e intoxicação por metabólitos
Direta arteriolar	Hidralazina	Edema agudo do pulmão, ICC por insuficiência valvar ou por cardiomiopatia	Arteriolar direta	Hipotensão, taquicardia, anorexia, vômitos
Bloqueador dos canais de cálcio	Anlodipino	Cardiomiopatia dilatada e insuficiência valvar mitral	Arteriolar	Hipotensão
Bloqueador α_1-adrenérgico	Prazosina	Quando é necessário diminuir pré- e pós-carga	Diminui pré-carga e pós-carga; diminui o tônus muscular e a resistência arterial; não altera a frequência cardíaca	Hipotensão grave
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)	Captopril	IC com comprometimento da função avaliado no estudo radiológico e ecocardiográfico	Inibe a formação de angiotensina II e aldosterona; diminui a retenção de sódio e água	Hipotensão e distúrbios digestivos (evitar uso em nefropatas)

	Benazepril	Idem anterior	Idem ao captopril	Não relatados
	Maleato de enalapril	Idem anterior	Idem ao captopril	Não relatados
	Lisinopril	Idem anterior	Idem ao captopril	Não relatados

IC: insuficiência cardíaca; ICC: insuficiência cardíaca congestiva.

QUADRO 23.7 Vasodilatadores: posologia e especialidades farmacêuticas.

Mecanismo de ação	Agente vasodilatador	Posologia	Especialidades farmacêuticas
Direta venosa	Nitroglicerina	Cão/gato: 3 a 6 mm na face interna do pavilhão auricular	Pomada de Nitroglicerina, Nitradisc®
Direta venosa e arteriolar	Nitroprussiato de sódio	Cão/gato: 0,5 a 10 mg/kg/min	Nitroprus®
Direta arteriolar	Dinitrato de isossorbida	Cão: 0,5 a 2 mg/kg 3 vezes/dia, VO	Isordil®
Direta arteriolar	Hidralazina	Cão: 0,5 a 1 mg/kg 2 vezes/dia, VO, por 1 semana; 1 a 2 mg/kg 2 vezes/dia, VO	Apresolina®
Bloqueador dos canais de cálcio	Anlodipino	Cão: 0,05 a 0,1 mg/kg, 1 ou 2 vezes/dia, VO Gato: 0,625 mg, 1 ou 2 vezes/dia, VO	Norvasc®
Bloqueador a_1-adrenérgico	Prazosina	Cão: 0,5 a 2 mg/kg 2 vezes/dia, VO Gato: não usar	Minipress®
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)	Captopril	Cão: 0,5 a 2 mg/kg 3 ou 2 vezes/dia, VO (não exceder 2 mg 3 vezes/dia) Gato: 3,125 a 6,25 mg 3 ou 2 vezes/dia, VO	Capoten®
	Lisinopril	Cão: 0,25 a 0,5 mg/kg 1 vez/dia	Prinivil®
	Maleato de enalapril	Cão: 0,25 a 0,5 mg/kg 1 ou 2 vezes/dia, VO	Renitec®, Atens®, Eupressin®
	Benazepril	Cão: 0,5 mg/kg 1 ou 2 vezes/dia	Lotensin®, Fortekor®

VO: via oral.

BIBLIOGRAFIA

Digitálicos

Atkins, C; Haggstrom, J. Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet. Cardiol*, 2012; 14:165-184.

Atkins, C.; Bonagura, J.; Ettinger, S.; Fox, P.; Gordon, S.; Haggstrom, J.; Hamil, R.; Keene, B.; Luis-funetes, V.; Stepine, R. Guidelines for diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. ACVIM Consensus Statement. *J.Vet.Inter. Med*, 2009: 23:1142-1150.

Bonagura, J.D.; Rush, J.E. Heart failure. In: Fox, P.R. *Canine and feline cardiology*. New York, Churchill Livinstone, 1988, p. 444.

Bonagura, J.D.; Sisson, D. Valvular heart disease. In: Fox. P.R. *Canine and feline cardiology.* New York, Churchill Livinstone,

1988, p. 453.

Braunwald, E. Cardiology: how did we get here, where are we today and where are we going? *Can J Cardiol*, 21:1015-1017, 2005.

Branwald, E; Opie, L H. *Drugs for the heart*. Saunders, Philadelphia,2001.

Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality in patients with hearth failure. *N Engl J Med*, 336: 525-533, 1997.

Fregin, G.F. The cardiovascular system. In: Mansmann, R.A.; McAllister, E.S. *Equine medicine and surgery*. Santa Barbara, 1982, p. 645.

Keene, B.W.; Rush, J.E. Terapia da insuficiência cardíaca. In: Ettinger, S.J. *Tratado de medicina interna veterinária.* São Paulo, vol. 1, Manole, 1997, p. 1218.

Kittleson, M.D. Management of heart failure: concepts, therapeutic strategies and drug phamacology. In: Fox, P.R. *Canine and feline cardiology*. New York, Churchill Livinstone, 1988, p. 171.

Kittleson, M.D. Pathophysiology and treatment of heart failure. In: Miller, M.S.; Tilley, L.P. *Manual of canine and feline cardiology*. W. B. Saunders, 1995, p. 357.

Kittleson, MD. Diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias. In: Kittleson, M.D., Kienle, R.D. *Small animal cardiovascular medicine*. Mosby. Saint Louis, 1998.

Knight, D.H. Efficacy of inotropic support of failing heart. *The Vet. Clin. of North America Small An. Practice*. *Efficacy of Cardiac Therapy*, 21:5, 1991, p. 879.

Krum, H.; Bigger, J.T.Jr.; Goldsmith, R.L. Effect of long-term digoxin therapy on autonomic function in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 25:289, 1995.

Muir, W.W.; McGuirk, S.M. Pharmacology and Pharmacokinetics of drug used to treat cardiac disease in horses. *The Vet. Clin. of NorthAmerica Equine Practice,* 1:2, 1985, p. 335.

Rahimtoola, S H. Digitalis therapt for patients in clinical heart failure. Circulation, 109:2942-2946, 2004.

Schoner, W. Endogenous cardiac glicosides, a new class of steroid hormones. *Eur J Biochem*, 269:2440-2448, 2002.

Smith, T.W.; Butler, V.P.; Haber, E. Treatment of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific antibody fragments. *N. England J. Med.,* 307:1357, 1982.

Snyder, P.S.; Atkins, C.E. Current uses and hazards of the digitalis glycosides. In: Kirk, R.W.; Bonagura, J.D. *Kirk's current vet. therapy xi small animal practice*. W. B. Saunders Company, 1992, p. 689.

Viana, F.A.B. Guia terapêutico veterinário, CEM, Belo Horizonte, 2014, 560 p.

Inodilatadores

Atkins, C.; Bonagura, J.; Ettinger, S.; Fox, P.; Gordon, S.; Haggstrom, J.; Hamil, R.; Keene, B.; Luis-funetes, V.; Stepine, R. Guidelines for diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. ACVIM Consensus Statement. *J.Vet.Inter. Med*, 2009: 23:1142-1150.

Atkins, C; Haggstrom, J. Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet. Cardiol*, 2012; 14:165-184.

Gordon, S.G.; Kittleson, M.D.; Drugs used in the management of heart disease and cardiac arrhythmias. In.: Maddisson, J.E.; Page, S.W.; Cherch, D.B. Small animal clinical pharmacology, Saunders Elservier, 2nd ed. P. 380-457, 2006.

Haggstrom, J.; Boswwod, A.; O'Grady, M.; Jons, O.; Smith, S.; Swift, S.; Borgarelli, M.; Gavaghan, J.; Kresken, G.; Patterson, M.; Ablad, B.; Bussadori, C.M.; Glaus, T.; Kovacevic, A.; Rapp, M.; Santilli, R.A.; Tidholm, A.; Eriksson, A.; Belanger, M.C.; Deinert, M.; Little, C.J.L.; Deinter, M.; Kvart, C.; Lombard, C.W.; Louvet, A.; DiFrucsia, R. Effect of pimobendan or benazepril hydrocloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occuring myxomatous mitral valve disease: the QUEST Study. J Vet Intern Med, 2008; 22: 1124-1135.

Lombard, C.W.; Jons, O.; Bussadori, C.M.; Clinical efficacy of pimobendan *versus* benazepril for treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 42:249-261, 2006.

Roland, R.; Gordon, S. G.; Bahr, A.; Miller, M.W.Acute cardiovascular effects of oral pimobendan in dogs with heart failure due to chronic valve disease. *J Vet Int Med*, 20:3-731, 2006.

Smith, P.J.; French, A.T.; Van Israel, N.; Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. J Small Anim Pract, 46:121-130, 2005.

Summerfeld, N.J.; Boswood, A.; O´Grady, M.R.; Gordon, S.G.; Oyama, M.A.; Smith, S.; Patteson, M.; Loureiro, J.; Willis, R.; Watson, P. Efficacy of pimobendan in the prevention of congestive heart failure or sudden death in doberman

pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (The Protect Study). *J Vet Intern Med,* 2012; 26: 1337-1349.

Viana, F.A.B. Guia Terapêutico Veterinário. Editora CEM, Belo Horizonte, 2014, 560 p.

Dobutamina e dopamina

Ahrens, F.A. *Pharmacology*. Lippincott Williams, Pennsylvania, 1996, pp. 111-121.

Fitton, A.; Banfield, P. Dopexamine hydrochloryde. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties and therapeutic potential in acute cardiac insufficiency. *Drugs*, 39:308-330, 1990.

Goldberg, L.I.; Raifer, S.I. Dopamine receptors: applications in clinical cardiology. *Circulation*, 72:245-248, 1985.

Gordon, S.G.; Kittleson, M.D.; Drugs used in the management of heart disease and cardiac arrhythmias. In.: Maddisson, J.E.; Page, S.W.; Cherch, D.B. Small animal Clinical pharmacology, Saunders Elservier, 2nd ed, 380-457, 2006.

Haggstrom, J.; Boswwod, A.; O'Grady, M.; Jons, O.; Smith, S.; Swift, S.; Borgarelli, M.; Gavaghan, J.; Kresken, G.; Patterson, M.; Ablad, B.; Bussadori, C.M.; Glaus, T.; Kovacevic, A.; Rapp, M.; Santilli, R.A.; Tidholm, A.; Eriksson, A.; Belanger, M.C.; Deinert, M.; Little, C.J.L.; Deinter, M.; Kvart, C.; Lombard, C.W.; Louvet, A.; DiFrucsia, R. Effect of Pimobendan or Benazepril Hydrocloride on Survival Times in Dogs with Congestive Heart Failure Caused by Naturally Occuring Myxomatous Mitral Valve Disease: the QUEST Study. *J Vet Intern Med*, 2008; 22: 1124-1135.

Hui-li, G. The Management of acute pulmonary arterial hypertension. *Cardiovas Ther*, 2011, 29: 153-175.

Leier, C.V.; Unverferth, D.V. Dobutamine. *Ann. Intern. Med.*, 99:490-496, 1983.

Loeb, H.S.; Bredzakis, J.; Gunner, R.M. Superiority of dobutamine over dopamine for augmentation of cardiac output in patients with chronic low output cardiac failure. *Circulation*, 5:375, 1977.

Maekawa, K.; Liang, H.; Hood, W.B. Comparision of dobutamine and dopamine in acute myocardial infarction. *Circulation*, 67:750, 1983.

Sacher, H.L.; Sacher, M.L.; Landaw, S.W. Outpatient dobutamine therapy. *J. Clin. Pharmacol.*, 32:141, 1992.

Sonnenblick, E.H.; Frishman, W.H.; LeJemtel, T.H. Dobutamine: a new synthetic cardioative sympathetic amine. *N. Engl. J. Med.*, 300:17-22, 1979.

Viana, F.A.B. Guia Terapêutico veterinário, Editora CEM, Belo Horizonte, 2014, 560 p.

Webster, C.R.L. *Clinical pharmacology.* Trenton, New Media, 2001, pp. 28-31.

Vasodilatadores

Ahrens, F.A. *Pharmacology.* Lippincott Williams, Pennsylvania, 1996, pp. 111-121.

Atkins, C.; Bonagura, J.; Ettinger, S.; Fox, P.; Gordon, S.; Haggstrom, J.; Hamil, R.; Keene, B.; Luis-funetes, V.; Stepine, R. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. ACVIM Consensus Statement. *J Vet Inter Med*, 2009; 23:1142-1150.

Atkins, C; Haggstrom, J. Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet. Cardiol*, 2012; 14:165-184.

Bach, F.J.; Rozanski, E. A.McGregor, J.; Betkowski, J.M.; Rush, J.E. Retrospective evaluation if sildenafil citrate as a therapy for pulmonary hypertension in dogs. *J Vet Intern Med*, 2006; 20:1132-1135.

Bonagura, J.D.; Hamlin, R.D. Tratamento da doença cardíaca. In: Kirk, R.W. *Atualização Terapêutica veterinária*. São Paulo, Manole, 1988, p. 402.

Bonagura, J.D.; Muir, W.W. Terapia vasodilatadora. In: Kirk, R.W. *Atualização Terapêutica veterinária.* São Paulo, Manole, 1988, p. 416.

Brown, A.J.; Davison, E.; Sleeper, M.M. Clinical efficacy of Sildenafil in treatment of pulmonary arterial hypertension in dogs. *J Vet Intern Med,* 2010; 24:850-854.

DeLellis, L.A.; Kittleson, M.D. Current uses and hazards of vasodilator therapy in heart failure. In: Kirk, R.W.; Bonagura, J.D. *Kirk's current vet. therapy XI*. W. B. Saunders, 1992, p. 700.

Haggstrom, J.; Boswwod, A.; O'Grady, M.; Jons, O.; Smith, S.; Swift, S.; Borgarelli, M.; Gavaghan, J.; Kresken, G.; Patterson, M.; Ablad, B.; Bussadori, C.M.; Glaus, T.; Kovacevic, A.; Rapp, M.; Santilli, R.A.; Tidholm, A.; Eriksson, A.; Belanger, M.C.; Deinert, M.; Little, C.J.L.; Deinter, M.; Kvart, C.; Lombard, C.W.; Louvet, A.; DiFrucsia, R. Effect of pimobendana or benazepril hydrocloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occuring myxomatous mitral valve disease: the QUEST Study. J Vet Intern Med, 2008;22: 1124-1135.

Hamiln, R.L. Evidence for or against clinical efficacy of preload reducers. *The Vet. Clin. of North America Small Animal Practice,* 21:5, 1991, p. 931.

Keene, B.W.; Rush, J.E. Terapia da insuficiência cardíaca. In: Ettinger, S.J. *Tratado de Med. interna veterinária*. São Paulo, vol. 2, Manole, 1997, p. 1218.

Kittleson, M.D. Management of heart failure. In: Fox, P.R. *Canine and feline cardiology*. New York, Churchill Livinstone, 1988, p. 171.

Kittleson, M.D. Pathophysiology and treatment of heart failure. In: Tilley, L.P; Owens, J.M. *Manual of small animal cardiology*. New York, Churchill Livinstone, 1985, p. 307.

Lefebvre H.P. Toutain, P.L. Angiotensin converting enzyme theray for threatment of renal diseases. *J Vet Pharmacol Therap*, 27: 265-281, 2004.

Miller, M.S.; O Grady, M.R.; Smith, F.K.W. Current concepts in vasodilator therapy. *Canadian Vet. Journal*, 29:4, 1988, p. 354.

Packer, M.; Oconnor, C.M.; Ghali, J.K. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *New England Journal of Medicine*, 335:1107, 1996.

Rilley, L.J. Clinical pharmacology and therapeutic applications of new oral converting enzyme inhibitor. *JAMA,* 109:5, 1986, p. 1985.

Rudd, P.; Blaschke, T.F. Drogas anti-hipertensivas e terapêutica medicamentosa da hipertensão. In: Gilman, A. G.; *et al. As bases farmacológicas da terapêutica*. 7 ed. Guanabara Koogan, 1987, p. 514.

Searle, A. Vasodilators: what they have to offer in management of congestive heart failure. *Australian Vet. Practioner,* 17:1, 1987, p. 11.

Silva, A.C.; Oberlender, G.; Mantovani, M.M.; Muzzi, R.A.L.; Pereira, L.J.; Zangeronimo, M.G. Efficacy of sildenafil therapy for pulmonary hypertension in dogs: a systematic review. Arch Med Vet, 2014; 46: 277-287.

Sisson, D. Evidence for or against the efficacy of after load reducers for management of heart failure. *The Vet. Clinics of North America Small Animal Practice,* 21:5, 1991, p. 931.

Viana, F.A.B. Guia terapêutico veterinário, CEM, Belo Horizonte, 2014, 560 p.

Tilley, L.P.; Smith, F.K.W.; Miller, M.S. *Cardiology pocket reference*. American Hospital Association, Denver, 1990.

Webster, C.R.L. *Clinical pharmacology.* Trenton, New Media, 2001, pp. 28-31.

24

Medicamentos Antiarrítmicos

Kátia Mitsube Tárraga

INTRODUÇÃO

Os antiarrítmicos são definidos como medicamentos capazes de controlar e/ou suprimir arritmias. Atualmente, os médicos-veterinários têm a capacidade de identificar uma arritmia com relação ao seu significado ou fator desencadeante, avaliando o grau de comprometimento e o mecanismo pelo qual a arritmia altera os parâmetros normais do paciente, envolvendo vários aspectos de ordem geral, que podem até mesmo causar a morte súbita, tanto na espécie humana, como nos animais.

A terapêutica antiarrítmica veterinária já não é mais incipiente, pois os estudos sobre o uso destes medicamentos têm sido realizados. O principal objetivo da terapia antiarrítmica em Medicina Veterinária é prevenir o comprometimento hemodinâmico e a morte súbita pela presença de arritmias graves, e, na prática, o correto diagnóstico de uma taqui- ou bradiarritmia já é suficiente para que o médico-veterinário consiga aplicar, de modo racional, este grupo de medicamentos.

Para a melhor compreensão e uso racional dos medicamentos antiarrítmicos, faz-se, a seguir, uma breve consideração a respeito da eletrofisiopatologia cardíaca.

NOÇÕES SOBRE A ELETROFISIOPATOLOGIA CARDÍACA

Arritmias

As arritmias podem ser definidas como a anormalidade na frequência cardíaca, decorrente de alteração na origem do impulso cardíaco, na condução deste ou por uma associação de ambos os fenômenos (*i. e.*, aumento da excitabilidade), modificando assim a sequência normal da ativação atrial e ventricular, o que gera instabilidade hemodinâmica, proporcionando enchimento e ejeção ineficazes. As arritmias podem ser causadas por modificações no equilíbrio entre os sistemas nervoso autônomo simpático e parassimpático; alterações iônicas, principalmente dos íons K^+, Ca^{2+} e Mg^{2+}; estiramento excessivo da musculatura cardíaca (como, por exemplo, na cardiomiopatia dilatada); trauma mecânico; hipoxia, isquemia e infarto agudo do miocárdio; miocardites; distúrbios endócrinos (hipo- e/ou hipertireoidismo, por exemplo); uso de medicamentos arritmogênicos (dentre eles a digoxina) e, principalmente, quando se estabelece o quadro clássico de insuficiência cardíaca, que pode tornar-se congestiva (ICC), gerando um foco ectópico que dispara.

As arritmias têm suas consequências hemodinâmicas, que dependem de fatores como: uso de agentes antiarrítmicos, cuja grande maioria tem um ligeiro efeito pró-arrítmico; presença de outra doença que não seja cardíaca; uso de medicamentos associados entre si; estado funcional do coração e duração e tipo de ativação do ritmo anormal. Sabe-se que um batimento ventricular prematuro pode levar ao declínio exagerado da pressão sanguínea no ventrículo esquerdo e à redução em 5% na circulação coronariana e em 8 a 12% no fluxo

sanguíneo cerebral. Como a taquicardia ventricular provoca redução de 60% na circulação coronariana e de 75% no fluxo sanguíneo cerebral, tal fluxo também é reduzido na fibrilação atrial em 23%.

O ritmo normal para os animais é o chamado ritmo sinusal, que é determinado pela despolarização e repolarização do sistema excitocondutor do coração, formado pelas seguintes estruturas anatômicas:

- **Nó sinusal ou sinoatrial**: é a estrutura anatômica localizada no átrio direito próximo à veia cava cranial, responsável pela determinação do ritmo cardíaco, sendo chamado de marca-passo do coração. É a estrutura que se despolariza primeiro que as outras, em uma frequência de 70 a 160 bpm; por isso é esta estrutura que determina o ritmo cardíaco
- **Feixes internodais**: são estruturas que fazem a ligação entre o nó sinusal e o nó atrioventricular, caminhando pelas paredes dos átrios direito e esquerdo, conduzindo o impulso elétrico e formando a onda P do eletrocardiograma
- **Nó atrioventricular**: estrutura localizada na região da junção atrioventricular, responsável pelo retardo fisiológico da condução do estímulo cardíaco. Quando o impulso chega a esta região, tem-se, no eletrocardiograma, o registro do segmento PR
- **Feixe de His:** entrando na região do septo interventricular, o sistema excitocondutor forma o feixe de His, que se divide em ramos direito, anterior e posterior esquerdo. Com a chegada do estímulo aos ventrículos, despolarizando-os, tem-se a formação das ondas QRS no eletrocardiograma
- **Fibras de Purkinje**: são as terminações subendocárdicas do feixe, cuja condução do estímulo é altamente veloz, levando-o para o músculo ventricular.

Quando se observa uma fibra cardíaca em repouso, usando-se o galvanômetro (mede diferença de potencial), tem-se que o meio interior da fibra é negativo e rico em íons K^+, enquanto seu meio exterior é positivo e rico em íons Na^+. Com a gênese do estímulo elétrico, ocorre o que se chama de despolarização, ou seja, o interior da fibra vai tornando-se gradativamente positivo e o exterior, negativo. A seguir, inicia-se a chamada repolarização, com a inversão da troca iônica, saindo íons K^+; a fibra cardíaca tem seu meio interior novamente negativo e seu meio exterior positivo, voltando ao potencial de repouso (para detalhes, ver *Capítulo 23*).

Ressalte-se que o fenômeno de despolarização, causado pelo estímulo elétrico cardíaco, é essencial para que ocorra contração muscular. A repolarização ventricular é representada no eletrocardiograma pelo segmento ST e pela onda T.

Propriedades do músculo cardíaco

Além do conhecimento sobre as fibras cardíacas descrito no *Capítulo 24*, é necessário, para o diagnóstico e terapêutica das arritmias, conhecer as propriedades do músculo cardíaco. Sabe-se que existem 3 tipos de músculos cardíacos: o atrial, o ventricular e o do sistema excitocondutor. Suas propriedades são:

- **Automaticidade ou cronotropismo**: é a capacidade que o músculo cardíaco tem de gerar seu próprio impulso no nó sinusal (marca-passo cardíaco), devido principalmente à característica de possuir maior permeabilidade de membrana celular aos íons Na^+ e K^+
- **Condutibilidade ou dromotropismo**: é a capacidade de uma única célula desencadear o estímulo em suas células vizinhas, devido principalmente à disposição sincicial entre as células cardíacas
- **Excitabilidade ou batmotropismo**: é a capacidade que o músculo tem de se autoestimular quando chega próximo ao potencial de repouso
- **Contratibilidade ou inotropismo**: é a capacidade que o músculo cardíaco tem de receber o estímulo e contrair-se, após originar, conduzir o estímulo. Ressalte-se que o músculo cardíaco não responde a estímulos externos durante a contração, fenômeno este chamado de refratariedade, e, se não fosse esta característica, o coração sofreria contrações contínuas.

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma é o meio pelo qual as propriedades do músculo cardíaco são avaliadas e, assim, após

anamnese e exame clínico, podem-se diagnosticar as arritmias. É um exame complementar, que analisa a formação e a condução do estímulo cardíaco.

O traçado eletrocardiográfico é formado pelas ondas P, Q, R, S e T, cada uma delas tendo seu significado relacionado com os fenômenos de despolarização e repolarização. Assim, define-se que:

- A onda P representa a despolarização atrial
- As ondas QRS representam a despolarização ventricular, que ocorre em 3 fases – despolarização septal (onda Q), despolarização das paredes ventriculares (onda R) e despolarização das regiões atrioventriculares (onda S)
- A onda T representa a repolarização ventricular
- A repolarização atrial é mascarada no eletrocardiograma, pois ocorre simultaneamente à despolarização ventricular.

CLASSIFICAÇÃO DAS ARRITMIAS

De modo geral, as arritmias podem ser classificadas, conforme seu foco de origem, em supraventriculares (origem atrial) e ventriculares (origem ventricular), ou quanto à condução anormal dos impulsos, que é aquela utilizada na terapêutica, pois, basicamente, os medicamentos para o tratamento das arritmias são usados para o controle das taquiarrimtias (quando a despolarização em foco ectópico origina frequência acima do normal para a espécie) ou das bradiarritmias (quando a despolarização em foco ectópico origina frequência abaixo do normal para a espécie). O importante é lembrar que qualquer foco ectópico pode exacerbar o quadro isquêmico, aumentar a concentração de catecolaminas e, ainda, contribuir para o desequilíbrio eletrolítico principalmente de K^+, Ca^{2+} e Mg^{2+}, fatores que levam ao desequilíbrio hemodinâmico do paciente.

As taquiarritmias mais frequentes observadas na Medicina Veterinária são a fibrilação atrial e a taquicardia ventricular mono ou multifocal. A bradicardia sinusal, a parada sinusal e os bloqueios atrioventriculares em diferentes graus são exemplos das bradiarritmias observadas com maior frequência.

CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS ANTIARRÍTMICOS

O sistema de classificação proposto em 1984 por Vaughan Williams *et al.* após muita controvérsia, é o modelo adotado para nomenclatura dos medicamentos antiarrítmicos. O modelo baseia-se no fato de que a maioria dos antiarrítmicos possui ação eletrofisiológica dominante sobre o potencial de ação da célula miocárdica, o qual pode ser influenciado por seus efeitos subsidiários e extracardíacos. Assim sendo, os medicamentos antiarrítmicos são divididos em quatro classes, sendo que estes medicamentos são basicamente utilizados para o tratamento das taquiarritmias:

- **Classe I**: são utilizados com frequência no tratamento das taquiarritmias ventriculares, embora alguns autores também recomendem para as taquiarritmias supraventriculares. Atuam por meio do bloqueio dos canais de Na^+ e, de modo geral, estabilizam a membrana miocárdica, reduzindo a taxa de despolarização máxima das fibras cardíacas, sem alteração do potencial de repouso, associado a um aumento do limiar de excitabilidade e diminuição do período refratário. Sua ação é maior nas células do marca-passo, especialmente aquelas ectopicamente ativas, diminuindo sua excitabilidade. Portanto, são usados principalmente para controle das arritmias causadas por aumento da automaticidade. Sugere-se uma subdivisão entre os antiarrítmicos desta classe, conforme seu efeito sobre a repolarização, em:
  - Classe IA: deprimem a condução, tanto das células cardíacas normais como das lesadas, e prolongam a repolarização. São eles:
    - Quinidina: pode ser usada nos estágios iniciais da fibrilação atrial, ou em casos de arritmias ventriculares refratárias a lidocaína ou procainamida. Cerca de 85% ligam-se à proteína sanguínea com meia-vida no cão entre 5 e 6 h; é biotransformada no fígado em metabólitos cardioativos e alguns inativos, ambos excretados pelos rins. Seus efeitos podem ser alterados pela presença de

anticonvulsivantes, hidróxido de magnésio e alumínio. São relatados como efeitos colaterais distúrbios do sistema gastrintestinal em cães e não deve ser usada em gatos

  - Procainamida: efetiva para a maioria das arritmias, sejam supraventriculares ou ventriculares, sendo o medicamento de escolha nas terapias de longa duração e naquelas refratárias à lidocaína. É um agente barato, que não interage com a digoxina. Pode ser administrada por via oral ou intravenosa e sua meia-vida no cão é de aproximadamente 3 h; nos seres humanos é biotransformada no fígado em metabólito ainda ativo

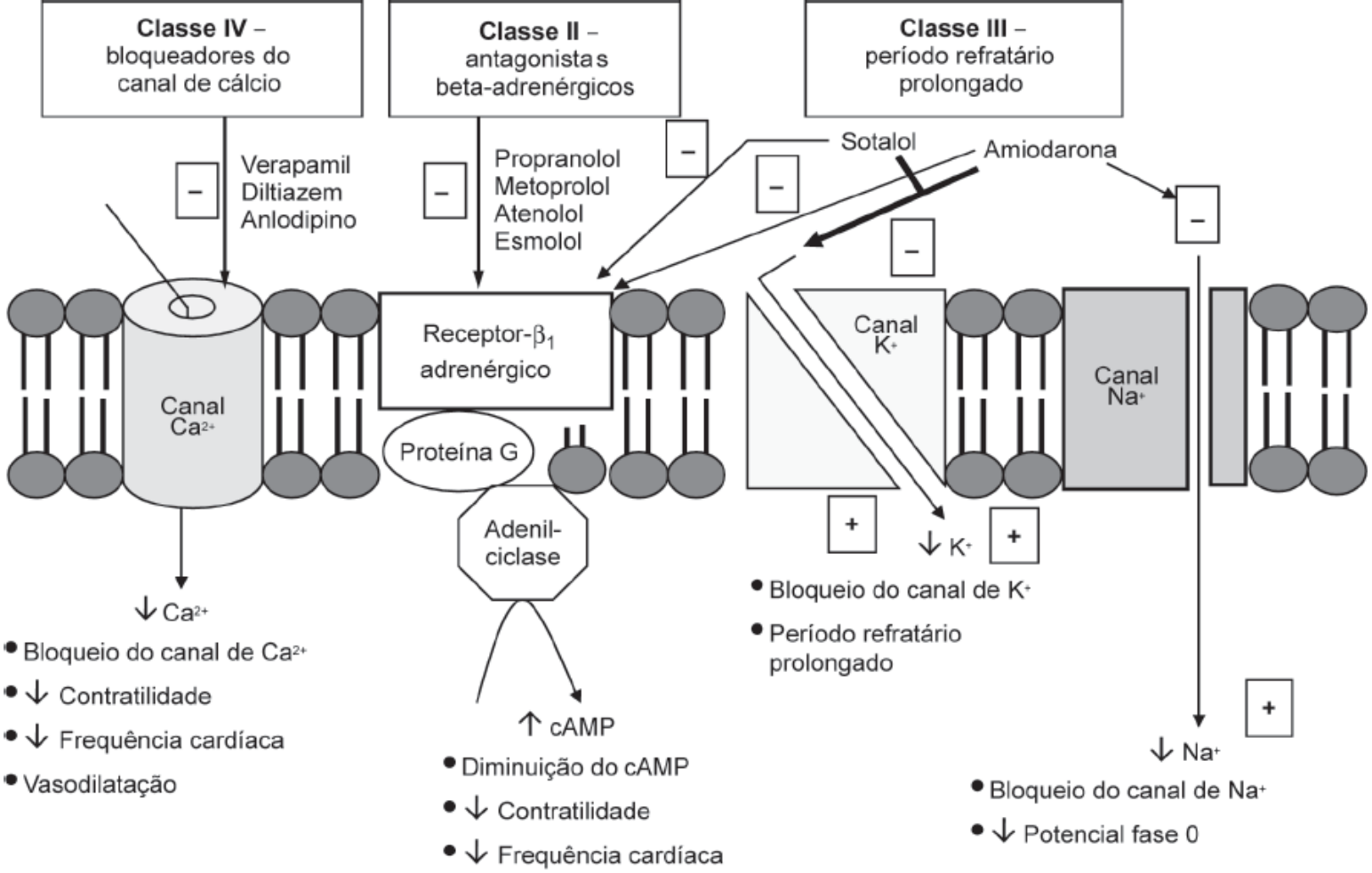
- Classe IB: deprimem a velocidade de condução somente das células cardíacas lesadas e reduzem o potencial de ação por acelerar a repolarização; podem ainda prolongar o período refratário, fato que evolui para danos no miocárdio. São eles:
  - Lidocaína: é o medicamento de escolha para as emergências veterinárias caracterizadas pela presença de taquicardia ventricular e seus sinais clínicos. É efetiva em automaticidade, velocidade de condução e refratariedade nas células lesadas, em que o potencial de ação está mais comprometido do que nas células normais. É administrada por via intravenosa, pois sua meia-vida é curta (90 a 100 min nos cães) e quando administrada por via oral necessita de biotransformação hepática, sendo extremamente tóxica. As doses e especialidades estão mostradas no Quadro 24.2. São efeitos adversos: tremores, êmese, nistagmo e até convulsões. Pode ainda ser necessário prolongar a infusão de lidocaína nos pacientes tratados com propranolol
  - Mexiletina: apresenta efeito semelhante ao da lidocaína e sua vantagem está no fato de poder ser utilizada por via oral nas terapias de longa duração, quando da necessidade de controlar as arritmias ventriculares. É bem absorvida pelo sistema gastrintestinal dos cães (85%), sendo que cerca de 80% são excretados na urina e 10% biotransformados no fígado e excretados nas fezes. A meia-vida é de 3 a 4 h no cão. São efeitos adversos ataxia e desorientação, relacionadas à dose utilizada
- Classe IC: diminuem a condução com pouco efeito sobre o período refratário e o potencial de ação. São eles: a encainamida, a lorcainida e a flecainida, que não são utilizadas comumente em Medicina Veterinária

■ **Classe II**: são medicamentos que exercem atividade antiadrenérgica no coração, discutidos no *Capítulo 7*. Atuam na fase 4 do potencial de ação, diminuindo a velocidade de condução. São utilizados para a terapia das taquiarritmias supraventriculares e ventriculares, relacionadas ao estímulo dos receptores β às catecolaminas, o que exacerba a eletrofisiologia normal. O bloqueio beta-adrenérgico resulta em diminuição da contratilidade miocárdica e, consequentemente, do consumo de oxigênio, bem como reduz a frequência cardíaca, fatores que vão melhorar as condições eletrofisiológicas celulares e reduzir os focos de arritmia. São eles:

- Propranolol: betabloqueador adrenérgico não seletivo que atua tanto em receptores β_1 como em β_2, utilizado em larga escala no início da terapia antiarrítmica; atualmente pode ser substituído por agentes seletivos, mas ainda é utilizado em associação com os agentes da classe I para a terapia das arritmias ventriculares refratárias. A administração é oral, e a biotransformação é hepática; não deve ser administrado em pacientes portadores de asma e outros distúrbios aéreos superiores, em virtude de atuarem nos receptores β_2 do sistema respiratório e exacerbarem os sinais clínicos destes quadros. Interage com a digoxina, promovendo exacerbação do bloqueio atrioventricular
- Metoprolol: bloqueador β_1-adrenérgico seletivo utilizado com frequência para a terapia das arritmias supraventriculares e ventriculares decorrentes da fibrilação atrial
- Atenolol: também é um bloqueador β_1-adrenérgico seletivo, com efeito mais duradouro, usado com frequência nos gatos com cardiomiopatia hipertrófica e na terapia das arritmias supraventriculares dos cães e gatos. É mais solúvel que o propranolol e eliminado na urina sem ser biotransformado
- Esmolol: é um bloqueador β_1-adrenérgico seletivo de uso intravenoso, de curta duração, usado nas emergências, quando da presença de taquiarrimtias supraventriculares; apresenta meia-vida ultracurta, de menos de 10 min
- Carvedilol: é um bloqueador beta-adrenérgico não seletivo, com atividade bloqueadora também em

receptores α_1, apresentando propriedades vasodilatadoras. É o betabloqueador aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento da ICC em seres humanos e bastante utilizado nos cães que apresentam arritmias decorrentes do quadro de cardiomiopatia dilatada

- **Classe III**: são medicamentos que prolongam o potencial de ação de modo "puro" (bloqueando os canais de potássio), aumentando assim o período refratário, por atuarem diretamente, prolongando a condução nos nós sinusal e atrioventricular (Figura 24.1). São eficientes na terapia das taquiarritmias ventriculares principalmente. São eles:
  - Sotalol: é um betabloqueador adrenérgico não seletivo com efeitos de antiarrítmicos da classe III (prolonga o potencial de ação e aumenta o período refratário do miocárdio no átrio e ventrículo), efetivo em arritmias ventriculares e supraventriculares; usado principalmente para aqueles pacientes com arritmias que podem levar à morte. Tem como característica farmacocinética importante, o fato de ser somente 1% biotransformado e eliminado por via renal. Atualmente vem sendo muito utilizado na terapia antiarrítmica de cães, em virtude da dificuldade de encontrar no comércio a procainamida e a mexiletina
  - Amiodarona: é o agente mais prescrito em Medicina Humana e Medicina Veterinária para as arritmias; bloqueia canais de K^+ e, em menor grau, canais de Na^+ (Figura 24.1). Atualmente, muito utilizada principalmente para cães da raça Dobermann com cardiomiopatia; é conhecida como o "antiarrítmico completo"; por ser usada tanto para as taquiarritmias supraventriculares como para a fibrilação atrial, ou ainda, para as taquiarritmias ventriculares refratárias à lidocaína. Pode ser usada por via oral (VO) ou intravenosa (IV); tem como característica particular ser lipolítica e se acumular no tecido adiposo, o que pode lhe conferir, após doses repetidas, meia-vida de até 3 dias no cão. Uma vez descontinuado o uso, o medicamento é eliminado rapidamente dos tecidos, exceto do adiposo. Em cães, os efeitos adversos são relatados em até 45% dos cães tratados, sendo os distúrbios hepáticos e gastrintestinais (anorexia, vômito e diarreia) os mais comuns, relacionados principalmente ao aumento da concentração das enzimas hepáticas. Pode alterar a atividade do diltiazem e da mexiletina em cães; e a literatura mostra que podem ser usados associados aos betabloqueadores e à pimobendana
  - Bretílio: pouco utilizado em Medicina Veterinária; é empregado na fibrilação ventricular IV, nos casos refratários aos outros agentes citados
- **Classe IV**: são os chamados antagonistas do Ca^{2+} ou bloqueadores dos canais de Ca^{2+} (Figura 24.1). Deprimem a fase 4 do potencial de ação, prolongando a condução nos nós sinusal e atrioventricular. São efetivos no tratamento das taquiarritmias supraventriculares. São eles:
  - Verapamil: usado com frequência IV para eliminar as arritmias supraventriculares; VO, é indicado em gatos com cardiomiopatia hipertrófica e em cães e gatos que não respondem à terapia clássica da fibrilação atrial com digitálicos. Em cães é bem absorvido (90%) e sofre o ciclo êntero-hepático. É biotransformado em metabólitos ativos e inativos, sendo os ativos excretados por via biliar. São efeitos adversos a depressão da contratilidade cardiovascular e a vasodilatação periférica. Não devem ser usados associados aos betabloqueadores devido à somatória dos efeitos inotrópicos, cronotrópicos e dromotrópicos negativos



■ **Figura 24.1** Esquema do mecanismo de ação dos antiarrítmicos.

- Diltiazem: é bastante utilizado tanto nos cães como nos gatos; de preferência nos casos em que há associação com a digoxina, pois, ao contrário do verapamil, não interfere em sua excreção e complementa o efeito vagomimético da digoxina. Usado VO nos cães e gatos; seus efeitos adversos estão relacionados à superdosagem, que leva a vasodilatação e bradicardia, que podem evoluir para parada cardíaca. Não deve ser administrado associado aos bloqueadores alfa-adrenérgicos.

OUTROS AGENTES DE IMPORTÂNCIA TERAPÊUTICA

Há ainda outros medicamentos antiarrítmicos que não se encaixam na classificação proposta por Vaughan-Williams, mas possuem atividade antiarrítmica importante. São eles:

■ **Glicosídeos digitálicos**: seus efeitos nos canais de Ca^{2+} estão relacionados não só ao aumento do inotropismo, mas também à redução do cronotropismo, com redução da frequência cardíaca, por atuarem nas células do nó atrioventricular; isso faz com que sejam eleitos como os agentes ideais no controle da fibrilação atrial. Nas doses terapêuticas, os digitálicos aumentam a atividade do componente nervoso parassimpático no nó sinusal e no nó atrioventricular, diminuindo, assim, o ritmo e diminuindo e/ou abolindo as extrassístoles supraventriculares; atuam ainda diretamente na condução do nó atrioventricular, produzindo aumento do período refratário. Em cães e gatos normais, os digitálicos interferem na função dos barorreceptores, aumentando sua função, pois diminuem a concentração de catecolaminas, que estão relacionadas à atividade nervosa simpática e, por isso, proporcionam aos digitálicos também a classificação de modulador neuroendócrino. As demais informações sobre este grupo estão descritas detalhadamente no *Capítulo 24*

■ **Atropina**: é um medicamento parassimpatolítico muito utilizado no combate às bradiarritmias (bradicardia sinusal, parada sinusal e bloqueios atrioventriculares), ao abolir a influência do sistema nervoso autônomo

parassimpático nos nós sinusal e atrioventricular. Cuidado especial deve ser tomado com relação aos efeitos tóxicos importantes, decorrentes do bloqueio do sistema autônomo parassimpático: midríase, constipação intestinal e boca seca (para detalhes, ver *Capítulo 6*)

- **Terbutalina**: é uma amina simpatomimética que pode ser usada visando ao efeito broncodilatador e como cardioestimulador dos receptores β_1 do coração ou ainda por resposta secundária à vasodilatação periférica promovida pelo estímulo β_2.
- Emprego terapêutico, efeitos colaterais e/ou tóxicos

EM PREGO TERAPÊUTICO, EFEITOS COLATERAIS E/OU TÓXICOS

Alguns cuidados devem ser tomados quando da escolha e emprego dos antiarrítmicos. São eles:

- Identificar a anormalidade da frequência cardíaca (arritmia) adequadamente, por meio dos sinais sugestivos (fraqueza, intolerância ao exercício, desmaios e dispneia), da auscultação meticulosa e correta e, ainda, do eletrocardiograma e, mais especificamente, do exame Holter
- Estabelecer a origem da arritmia por meio do eletrocardiograma, isto é, se é uma arritmia de formação do impulso, de condução do impulso ou uma combinação de ambos; se o foco é supraventricular ou ventricular
- Selecionar o medicamento antiarrítmico, considerando a origem da arritmia. Por exemplo, arritmias supraventriculares são tratadas com digitálicos ou bloqueadores dos canais de Ca^{2+}, que diminuem a frequência cardíaca, enquanto as ventriculares são tratadas com sotalol, amiodarona ou betabloqueadores, que atuam nos focos ectópicos ventriculares
- Usar o medicamento na dose e a intervalos adequados, evitando subterapia e/ou intoxicações, e sempre lembrar que os agentes antiarrítmicos podem apresentar efeitos pró-arrítmicos
- Determinar a resposta do paciente ao medicamento escolhido, avaliando a diminiução e/ou o desaparecimento dos sintomas e monitorando com o emprego da eletrocardiografia
- Ter conhecimento da existência de medicamentos arritmogênicos, como os digitálicos, que induzem arritmias atriais (taquicardia atrial paroxística) e ventriculares (bigeminismo ventricular); os anestésicos inalatórios (como o halotano) e intravenosos (como os tiobarbituratos), que induzem arritmias ventriculares por sensibilizar o miocárdio às catecolaminas; outros como a fentanila e a xilazina, que induzem o bloqueio atrioventricular de segundo grau
- Ter conhecimento da ocorrência dos efeitos adversos com o uso dos medicamentos antiarrítmicos e de interação com outros medicamentos, como mostra o Quadro 24.1.

POSOLOGIA E ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS

O Quadro 24.2 mostra os usos, a posologia e as especialidades farmacêuticas dos principais antiarrítmicos empregados em Medicina Veterinária.

QUADRO 24.1 Antiarrítmicos: efeitos adversos e interações com outros medicamentos.

Antiarrítmico	Efeitos adversos	Interações
Classe I		
Quinidina	Náuseas, vômitos, diarreias, hipotensão	Digoxina, verapamil
Procainamida	Anorexia, hipotensão, bloqueio atrioventricular	Captopril
Lidocaína e mexiletina	Depressão, tremores, vômitos, arritmias	Halotano, furosemida, dopamina e betabloqueadores
Classe II		

Propranolol	Depressão e hipotensão	Lidocaína, mexiletina, halotano
Metoprolol e atenolol	Hipotensão, bradicardia, bloqueio atrioventricular	Antagonistas de canal de cálcio, anestésicos gerais
Carvedilol	Hipotensão, bradicardia	Diltiazem, digoxina, cimetidina
Classe III		
Sotalol	Bradicardia, bloqueio atrioventricular	Simpatomiméticos, fenotiazínicos
Amiodarona	Hipotireoidismo, anorexia, hipotensão, bradicardia	Digoxina, quinidina, mexiletina
Classe IV		
Verapamil e diltiazem	Depressão, hipotensão, bradicardia	Digoxina, betabloqueadores

QUADRO 24.2 Antiarrítmicos: usos, posologia e especialidades farmacêuticas.

Antiarrítmico	Emprego terapêutico	Posologia	Especialidades farmacêuticas
Classe I			
Quinidina	Taquicardia supraventricular	Cão: 6 a 16 mg/kg, 3 vezes/dia, VO	Quinicardine®
	Fibrilação atrial	Gato: não recomendado	
	Extrassístole ventricular	Equino: 20 mg/kg, sonda nasogástrica	
Procainamida	Extrassístole ventricular Taquicardia ventricular	Cão: 6 a 8 mg/kg, IV lento; 8 a 20 mg/kg, VO, 2 vezes/dia	Procamide®
		Gato: 3 a 8 mg/kg, VO, 4 vezes/dia	
Lidocaína	Taquicardia ventricular	Cão: 2 a 4 mg/kg, IV (bólus)	Lidocord®
		Gato: 0,25 a 1,0 mg/kg, IV (bólus)	Xylocaína®
Mexiletina	Extrassístole ventricular	Cão: 5 a 8 mg/kg, VO, 2 vezes/dia	Mexitil®
Classe II			
Propranolol	Taquiarritmias com ICC compensada	Cão: 0,1 a 0,2 mg/kg (máx. 1,5 mg/kg, VO, 3 vezes/dia; 0,02 mg/kg (máx. 1 mg/kg), IV	Inderal® Propranolol®
		Gato: 2,5 mg/gato, VO, 2 vezes/dia; 0,02 mg/kg, IV	
		Equinos: 175 mg/animal/dia, por 3 dias; podendo aumentar até 350 mg/animal/dia, VO; 0,05 mg/kg, IV	
Metoprolol	Taquiarritmias com ICC compensada	Cão: 0,25 a 1 mg/kg, VO, 1 ou 2 vezes/dia	Lopressor® Seloken®, Selopress®
		Gato: idem para cão	
Esmolol	Taquiarritmias com ICC compensada	Cão: 50 a 500 mg, IV bólus, podendo repetir a cada 5 min	Brevibloc®

		Gato: idem para cão	
Carvedilol	Taquiarritmias	Cão: 0,1 a 1 mg/kg, VO, 2 vezes/dia	Carvedilol®, Carvedilat®
Atenolol	Taquiarritmias	Cão: 0,5 a 1 mg/kg, VO, 2 vezes/dia	Angipress®
		Gato: 0,5 a 1 mg/kg, VO, 1 vez/dia	Atenol®
Classe III			
Amiodarona	Taquicardia ventricular recidivante	Cão: 10 a 20 mg/kg, VO, 2 vezes/dia durante 7 dias, e após reduzir para 3 a 15 mg/kg, 1 vez/dia ou a cada 48 h 1 a 3 mg/kg, IV	Cordarone®, Inocor®
Sotalol	Taquiarritmias	Cão: 0,5 a 2 mg/kg, VO, 3 vezes/dia	Sotacor®
		Gato: 2 mg/kg, VO, 2 vezes/dia	
Classe IV			
Verapamil	Taquicardia supraventricular refratária a outros medicamentos	Cão: 0,05 mg/kg, IV	Dilacoron®
		Gato: 1,1 a 2,9 mg/kg, VO, 3 vezes/dia	
Diltiazem	Taquicardia supraventricular refratária a outros medicamentos	Cão: 0,5 a 1,5 mg/kg, VO, 3 vezes/dia; 0,125 a 0,35 mg/kg, IV	Balcor® Retard, Cardizem®, Diltiazem®
		Gato: 1,75 a 2,4 mg/kg, VO, 2 vezes/dia; 0,125 a 0,35 mg/kg, IV	
Outros			
Digoxina	Fibrilação atrial e taquiarritmias supraventriculares	Cão: 0,005 mg/kg, VO, 2 vezes/dia	Digoxina®, Lanoxin®
		Gato: 0,007 mg/kg, VO, a cada 24 h	
Atropina	Bradiarritmias – bradicardia sinusal, parada sinusal e bloqueios atrioventriculares	Cão: 0,022 a 0,044 mg/kg, VO, SC, IM, 3 a 4 vezes/dia	Atropina®
		Gato: igual ao cão	
Terbutalina	Bradiarritmias – bradicardia sinusal, parada sinusal e bloqueios atrioventriculares	Cão: 0,2 mg/kg, VO, 2 a 3 vezes/dia Gato: 0,625 mg/gato, VO	Bricanyl®

ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea; VO: via oral.

BIBLIOGRAFIA

Bristow, M.R.; Gilbert, E.M.; Abraham, W.T. *et al.* Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation*, 94:2807, 1997.

Ettinger, S.J. Arritmias cardíacas. In: Ettinger, S.J. *Tratado de med. interna veterinária*, vol. 2. São Paulo, Ed. Manole, 1992, p. 1104.

Gelzer, A. R.M; Kraus, m.s.; Rishiw, m.; Moise, n.s.; Pariaut, R.;Jetsy, S.A.; Hemsley, S.A.Combination therapy with digoxin and diltiazem controls ventricular rate in chronic atrial fibirlation in dogs better than digoxina or diltiazem monotherapy: a

randomized crossover study in 18 dogs*, J. Vet. Int. Med.*, 2009; 23: 499-508.

Gordon, S. G.;Arsenault, W.G.; Longnecker, M.; Boothe, D.M.; Miller, M.W.;Chalkey, J. Pharmacodinamics of carvedilol in healthy conscious dogs. *J. Vet. Int. Med.*, 20(2):297-304, 2006.

Gordon, S.G.; Kittleson, M.D. Medicamentos utilizados no manejo de cardiopatias e de arritmias cardíacas. In.: Maddison, J.E; Page, S.W.; Church, D.B.; Farmacologia clínica de pequenos animais. Saunders Elsevier, 2. ed, 2010, p. 373-450.

Hamiln, R.L. Current uses and hazards of ventricular antiarrhythmic therapy. In: Kirk, R.W.; Bonagura, J.D. *Kirk's current veterinary therapy XI small animal practice*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p. 694.

Hondeghem, L.M.; Katzung, B.G. Mechanism of action of antiarrhythmic drugs. In: Sperelakis N. *Phisiology and pathophysiology of the heart*. 3 ed. Boston, Klwer Academic Publishers, 1995, p. 589.

Katz, A.M. Basic cellular mechanism of action in the calcium-channel blockers. *Am. J. Cardiol., 55*:2B, 1995.

Kittleson, M.D. Diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias. In.: Kittleson, M.D.; Kienle, R.D.; *Small animal cardiovascular medicine*. Mosby. St. Louis, 1998.

Kittleson, M.; Kienle, R. Drugs used in the treatment of cardiac arrhythmias. In: *Small animal cardiovascular medicine*. St. Louis, Mosby, 1988, pp. 502-524.

Kraus, M.S.; Thomason, J.D.; Fallaw, T.L.; Calvert, C.A., Toxicity in Doberman pínchers with ventricular arrhythmias treated with amiodarone (1996-2005). *J. Vet. Int. Med.*, 2009; 23: 1 a 6.

McGuirk, S.M.; Muir,W.W. Diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias. *The Vet. Clinics of North America Equine Practice,* 1:2, 1985, p. 353.

Miller, M.S., Tilley, L.P. Treatment of cardiac arrhythmias and conduction disturbances. In: *Manual of canine and feline cardiology.* WB Saunders Company, 1995, p. 371.

Miller, M.S.; Tilley, L.P., Smith, F.K.W. Disorders of cardiac rhythm. In: Bichard, S.J.; Sherding, R.G. *Saunders manual of small animal practice*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1994, p. 4.

Muir, W.W. Antiarrhythmic Drugs: Treatment of cardiac arrhythmias. *The Vet. Clinics of North America Small Animal Practice. Efficacy of Cardiac Therapy*; 21:5, 1991, p. 957.

Muir, W.W.; Bonagura, J.D. Antiarrhythmic therapy. In: *Essentials of canine and feline electrocardiography*. 2. ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1985, p. 281.

Muir, W.W.; Sams, R.A. Pharmacology and pharmacokinetics of antiarrhythmic drugs. In: Fox, P.R. *Canine and feline cardiology*. New York, Churchill Livingstone, 1988, p. 309.

Opie, L.H.; Sonnenblick, E.H.; Frishman, W.; Thadani, U. Betablocking agents. In: Opie L.H.: *Drugs for the heart*. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp. 33-52.

Opie, L.H.; Sonnenblick, E.H.; Frishman, W.; Thadani, U. Calcium Channel Blockers. In: Opie, L.H. *Drugs for the Heart*. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp. 53-83.

Pion, P.D. Current uses and hazards of calcium channel blocking agents. In: Kirk, R.W.; Bonagura, J.D. *Kirk's current vet. therapy*. WB Saunders Company, 1992, p. 684.

Plumb, D.C. *Veterinary drug handbook*. 5th ed, PharmaVet Inc, Wisconsin, 2005.

Rasmussen, C.E.; Falk, T.; Zois, N.E.; Moesgaard, S.G.; Haggstrom, J.; Pedersen, H.D.; Ablad, B.; Nilsen, H.Y.; Olsen, L.H. Heart rate, heart rate variability and arrhythmias in dogs with myxomatous mitral valve disease. J. Vet. Int. Med 2012; 26: 76-84.

Saunders, A.B.; Miller, M. W.; Gordon, S.G.; Van De Viele, C. Oral amiodarone therapy in dogs with atrial fibirlation. *J. Vet. Int. Med.,* 20(4): 921-926, 2006.

Sisson, D.; Kittleson, M. Management of heart failure: principles of treatment, therapeutic strategies and pharmacology. In: Fox, P.R.; Sisson, D.; Moise, N. *Textbook of canine and feline cardiology*. 2 ed. Sounders Company, 1999, p. 955.

Vaughn Williams, E.M. A classification of antiarrhythmic sctions reassessed after a decade of new drugs. *J.Clin. Pharmacol.*, 24:129-147, 1984.

Viana, F.A.B; Guia terapêutico veterinário, 3ª ed, CEM, 2014, p. 560.

SEÇÃO 7

Sistema Renal

25

Diuréticos

Márcia Mery Kogika | Ronaldo Jun Yamato

NOÇÕES DE FISIOLOGIA RENAL

Para melhor compreensão dos mecanismos pelos quais os diuréticos atuam no organismo animal, há necessidade de algumas noções sobre a fisiologia renal, que serão discutidas a seguir.

Inúmeras são as funções atribuídas ao rim, como a excreção de metabólitos tóxicos, a síntese de hormônios que interferem no mecanismo endócrino e metabólico, citando entre eles a eritropoetina, imprescindível na maturação dos eritrócitos, e a renina que ativa o sistema angiotensina-aldosterona, também a ativação da 25-hidroxicolecalciferol em 1,25-di-hidroxicolecalciferol, além da manutenção do equilíbrio acidobásico, eletrolítico e hídrico.

O adequado funcionamento renal requer um grande afluxo de sangue e o volume filtrado através dos rins corresponde a cerca de 20 a 25% do débito cardíaco.

A principal fonte determinante da filtração glomerular é a pressão hidrostática do leito capilar e esta pressão se contrapõe à pressão osmótica do plasma e à pressão hidrostática dos túbulos dos néfrons. Ainda, a filtração glomerular depende da superfície do tufo glomerular e da permeabilidade da membrana glomerular.

O filtrado glomerular é composto de várias substâncias essenciais (tais como água, eletrólitos, bicarbonato, glicose, proteínas etc.) para o organismo, além das substâncias que devem ser eliminadas.

Do ponto de vista quantitativo, a reabsorção de água e eletrólitos pelos túbulos renais parece ser, sem dúvida, uma das funções mais importantes do órgão. Por exemplo, no homem, diariamente cerca de 178 ℓ de água são reabsorvidos pelos túbulos renais contendo, aproximadamente, 1,5 kg de cloreto de sódio (NaCl). Isto porque, de um ritmo de filtração de 180 ℓ por dia pelos glomérulos, são excretados somente de 1 a 2 ℓ de urina, sendo a concentração de NaCl normalmente mais baixa na urina quando comparada ao plasma ou ao filtrado glomerular.

Assim, de maneira geral, a reabsorção de NaCl pelos túbulos parece ser muito importante para que ocorra passivamente a reabsorção de água, pois este mecanismo está diretamente relacionado à regulação e à manutenção do volume do fluido extracelular, do qual o NaCl é o soluto predominante.

Uma grande quantidade de água é absorvida já no primeiro segmento do néfron, o túbulo contornado proximal, sendo o restante da absorção regulado de acordo com o equilíbrio hídrico do indivíduo, ao longo da alça de Henle, túbulo contornado distal e ductos coletores.

Túbulo contornado proximal

Cerca de 2/3 do sódio presente no filtrado glomerular são isotonicamente reabsorvidos nesta porção do néfron. A reabsorção de água não implica gasto de energia como ocorre com a reabsorção de outros compostos presentes no filtrado glomerular, mas acontece como resultado do efeito da força de *Starling* no transporte

transtubular de íons e água.

A troca de sódio no segmento do túbulo contornado proximal depende da bomba de sódio (Na^+/K^+-ATPase) e da anidrase carbônica presente na membrana basolateral das células epiteliais tubulares. O processo que envolve a anidrase carbônica implica produção de hidrogênio (H^+) intracelular que é trocado pelo íon Na^+ na região luminal da célula tubular. A anidrase carbônica presente na bordadura em escova da célula epitelial tubular converte o ácido carbônico, presente no filtrado glomerular (lúmen), para dióxido de carbono e água intracelular, aumentando a reabsorção de bicarbonato. Um modulador específico da membrana apical responsável pela troca de próton por Na^+ regula a reabsorção de bicarbonato e sódio.

Assim, para que a ação de um diurético seja efetiva no segmento proximal do néfron, é necessário que o mesmo atue na bomba de sódio na membrana basolateral e na membrana apical, onde ocorre a troca do sódio por um próton, ou que interfira na ação da anidrase carbônica. Entre os diuréticos atualmente conhecidos que poderiam atuar no segmento proximal do néfron, somente os medicamentos que atuam interferindo na anidrase carbônica parecem estar disponíveis no mercado.

Alça de Henle

A reabsorção da água neste segmento ocorre de forma passiva. Aproximadamente 1/3 do filtrado glomerular alcança esta porção do néfron, e a água é reabsorvida através do epitélio tubular, que está permeável devido ao gradiente de concentração, ou seja, a hipertonicidade presente no interstício medular. Esta hipertonicidade medular é mantida em consequência do mecanismo presente no ramo ascendente da alça de Henle (segmento grosso), que se caracteriza por ser impermeável à água, mas onde existe a reabsorção ativa de Na^+ e Cl^- (sistema de cotransporte de sódio). Este processo de cotransporte de sódio depende de energia proveniente do gradiente de sódio criado pela Na^+/K^+-ATPase na membrana basolateral da membrana da célula tubular, criando, também, um gradiente eletroquímico para o cloro para que o mesmo alcance a circulação. Grande parte do potássio que entra na célula é reciclado de volta ao lúmen (urina) através da membrana apical. O movimento do Cl^- da célula para o sangue e a reciclagem do K^+ da célula para o lúmen contribuem para a criação do potencial positivo transepitelial que favorece a saída de Na^+ do lúmen do segmento grosso ascendente da alça de Henle para o espaço paracelular. Durante este processo também ocorre a reabsorção passiva de cálcio e magnésio.

Portanto, o sistema de cotransporte de $Na^+/K^+/2Cl^-$ é o local de ação para os diuréticos de alça.

Túbulo contornado distal

Este segmento do néfron é impermeável à água, portanto, ocorre a formação local de fluido luminal/urina mais diluída. Somente o Na^+, o Cl^- e outros íons são reabsorvidos nesta área, onde este processo é mediado pelo cotransporte de sódio e cloro na membrana apical da célula. Neste segmento do néfron parece existir um número maior de receptores para a aldosterona, em comparação com o ducto coletor, presente na região cortical do rim.

Ducto coletor

O ducto coletor é denominado de acordo com a região em que se localiza, cortical ou medular. O hormônio antidiurético (ADH) age em ambos os segmentos e a aldosterona apresenta ação somente no segmento cortical. A aldosterona se liga ao receptor de proteína citoplasmática que aumenta a permeabilidade ao sódio na membrana apical, e o aumento da concentração intracelular de Na^+ favorece a saída deste íon para o sangue através da membrana basolateral da célula tubular por mediação da bomba Na^+/K^+-ATAase. Assim, um potencial negativo é criado em nível luminal, o qual favorece a secreção, para o lúmen, de K^+ e Cl^-.

HISTÓRICO

A primeira substância com propriedade diurética, já utilizada por Paracelsus no século 16, foi representada pelos compostos mercuriais, mas o conhecimento do mecanismo de ação no rim só foi posteriormente demonstrado

em 1928 por Gouaerts, e mais tarde por Bartram.

Em 1950, Rohlin *et al.* sintetizaram a acetazolamida, cuja ação diurética já havia sido observada desde 1938 por Strauss e Southworth e em 1940 por Mann e Keilin em pacientes tratados com sulfanilamida que apresentavam diurese transitória alcalina devido à inibição da anidrase carbônica.

Em 1957, Novello e Sprague sintetizaram a clorotiazida que, além de apresentar ação diurética mais potente, também era responsável por maior excreção urinária de cloreto, em vez do bicarbonato. Esse momento parece ter sido o marco importante na descoberta dos diuréticos utilizados pela via oral e, a partir da clorotiazida, diversos outros compostos foram sintetizados. Assim, a furosemida, o ácido etacrínico e a bumetanida foram sintetizados com a finalidade de se obterem medicamentos de ação mais potente, ou seja, aqueles que desenvolvessem diurese mais intensa e que fossem também seguros quanto ao uso prolongado. Ainda em 1957, Kagawa sintetizou os chamados diuréticos poupadores de potássio, entre eles a espironolactona, a amilorida e o triantereno.

Atualmente, os diuréticos em Medicina Veterinária são amplamente utilizados no controle de diversas afecções, como nas insuficiências cardíacas congestivas, na fase oligúrica/anúrica da insuficiência renal, na insuficiência hepática acompanhada de hipoalbuminemia e/ou hipertensão, no edema cerebral e até mesmo, paradoxalmente, em algumas situações no tratamento do diabetes insípido.

CLASSIFICAÇÃO

São seis as classes de diuréticos atualmente conhecidos: os mercuriais, os inibidores da anidrase carbônica, os diuréticos de alça, os tiazídicos, os diuréticos poupadores de potássio, e ainda, os diuréticos osmóticos.

Mercuriais

Os mercuriais são compostos derivados do mercuripropanol, entre eles meraluride, mercurofilina, mersalila, meretoxilina, mercumatilina, mercaptomerina e clormerodrina. Atualmente o uso dos mercuriais está praticamente fora de uso na prática clínica devido aos efeitos colaterais como o desenvolvimento da alcalose metabólica hipoclorêmica, arritmias cardíacas e insuficiência renal aguda, como também reações de hipersensibilidade (agranulocitose, trombocitopenia, leucopenia), febre, náuseas, êmeses etc.

Inibidores da anidrase carbônica

O primeiro composto desta classe a ser reconhecido por apresentar atividade diurética foi a sulfanilamida, que desenvolvia como efeito colateral acidose metabólica devido à maior excreção de bicarbonato urinário. Com o progredir das pesquisas relacionadas à fisiologia renal, despertou-se o interesse em sintetizar substâncias inibidoras da anidrase carbônica que fossem mais potentes e de indicação específica. Assim, foram sintetizadas substâncias com atividade inibitória centenas de vezes maior que a sulfanilamida e entre elas encontram-se a acetazolamida, a etoxzolamida, a diclorfenamida e a metozolamida.

Diuréticos de alça

Apesar de os medicamentos considerados diuréticos de alça (saluréticos potentes) apresentarem as características químicas dos derivados tiazídicos, este grupo é considerado em separado, devido a sua maior potência como diurético salurético. O ácido etacrínico, a furosemida e a bumetanida são os principais diuréticos deste grupo, sendo a furosemida de uso mais frequente na Medicina Veterinária.

Tiazídicos e análogos | Saluréticos moderados

Com o intuito de substituir os inibidores da anidrase carbônica em busca de medicamentos de ação mais potente, a clortiazida foi descoberta, despertando um grande interesse por ocasionar excreção urinária de cloreto, acompanhado de Na^+ e K^+, em vez de bicarbonato, o que permitiria o seu uso mais prolongado pela via oral. Várias foram as substâncias pesquisadas a partir dos derivados benzotiazinas que ficaram conhecidos com o nome genérico de diuréticos tiazídicos. A modificação mais importante realizada nestes compostos foi a

hidrogenização da ligação insaturada 3-4 da molécula de clorotiazida, que originou o composto hidroclorotiazida, com uma potência 10 vezes superior àquela da clorotiazida, quando comparada em doses equimolares. Entre outros derivados tiazídicos podemos citar flumetiazida, benzotiazida, hidroflumetiazida, triclormetazida, ciclopentazida, ciclotiazida, bendrofluatiazida, meticlotiazida e politiazida.

Diuréticos poupadores de potássio

Com a finalidade de amenizar a perda de potássio acarretada pelo uso principalmente dos diuréticos de alça, cresceu o interesse no estudo de medicamentos que fossem capazes de atuar no túbulo contornado distal, na conservação do potássio. A espironolactona é o principal representante do grupo dos antagonistas da aldosterona, e o triantereno e a amilorida apresentam mecanismo de ação que não envolve a competição com a aldosterona. A espironolactona, por possuir um radical tioacetil no carbono 7, apresentou interesse na prática por ser efetiva pela via oral.

Diuréticos osmóticos

As substâncias empregadas frequentemente na prática clínica com a finalidade de se obter a diurese são a glicose e o manitol, ambas sendo filtradas livremente pelos glomérulos e permanecendo no lúmen tubular em concentração elevada devido à limitação na sua absorção tubular (glicose) ou por ser farmacologicamente inativa (manitol).

FARMACOCINÉTICA: VIAS DE ADMINISTRAÇÃO, ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, BIOTRANSFORMAÇÃO E ELIMINAÇÃO

Mercuriais

A parenteral é a melhor via de absorção dos mercuriais, sendo a via digestiva lenta e incompleta. Pouco dos compostos mercuriais são filtrados pelo rim, pois estes se ligam fortemente às proteínas plasmáticas. A secreção tubular é a principal forma de eliminação dos mercuriais, na forma de complexos de cisteínas ou acetilcisteínas. A ação destes diuréticos, após administração oral, inicia-se entre 1 e 2 h, alcançando o pico de ação entre 6 e 7 h, e permanecendo até 12 a 24 h.

Inibidores da anidrase carbônica

Entre os inibidores da anidrase carbônica, a acetazolamida é rapidamente absorvida pela via oral, atingindo a concentração plasmática em 2 h, sendo o efeito máximo observado entre 6 e 8 h, e é completamente eliminada em 12 a 24 h, através do rim, por mecanismos de secreção ativa.

Diuréticos de alça

A furosemida, o ácido etacrínico e a bumetanida são facilmente absorvidos pela via oral. A furosemida, um ácido fraco, liga-se às proteínas plasmáticas, sendo apenas uma pequena fração metabolizada e a outra secretada através das células dos túbulos contornados proximais, assim alcançando o sítio de ação. A furosemida também apresenta ação efetiva quando administrada pela via intravenosa. Tanto a furosemida como o ácido etacrínico são eliminados através da urina (65%) e das fezes (35%). Particularmente para a furosemida, o início da ação após administração intravenosa ocorre em 30 min e o efeito perdura por 2 a 3 h. Já na administração oral, o efeito do medicamento só é observado 1 a 2 h após e pode persistir, em média, por 4 h. A administração intramuscular parece ser mais efetiva nos felinos quando comparados à espécie canina, pois a salurese e a diurese ocorrem mais rapidamente.

Tiazídicos

Os tiazídicos apresentam ação tanto pela administração oral como pela via intravenosa, sendo a oral mais efetiva no sentido de a absorção ser mais lenta e, por conseguinte, não ser rapidamente eliminada pelos rins. A

clortalidona apresenta um efeito natriurético por 60 a 72 h. Em geral, os compostos tiazídicos sofrem biotransformação hepática, eliminação hepática e principalmente renal (filtração glomerular e secreção tubular ativa).

Diuréticos poupadores de potássio

A absorção da espironolactona ocorre pela via oral. O triantereno também é absorvido por esta via, mas em quantidades variáveis, sendo eliminado por meio de filtração glomerular e secreção tubular, com variação de 10 a 88%.

A amilorida é administrada tanto pela via oral como pela parenteral, sendo que o aumento da absorção oral ocorre nos animais em jejum, pois normalmente apenas 15 a 26% da medicação é absorvida. A espironolactona no cão apresenta ação gradativa, ou seja, o pico de ação do medicamento ocorre entre 2 e 3 dias após o início da administração e perdura por mais 2 a 3 dias após a interrupção do tratamento.

Diuréticos osmóticos

A glicose e o manitol são exclusivamente administrados pela via intravenosa. A glicose é metabolizada pelo fígado e outros tecidos, e o excesso é eliminado através da urina por ultrapassar o limite de reabsorção tubular. Já o manitol é totalmente excretado através da filtração glomerular, não sofre metabolização, nem mesmo reabsorção tubular, e é eliminado através da urina.

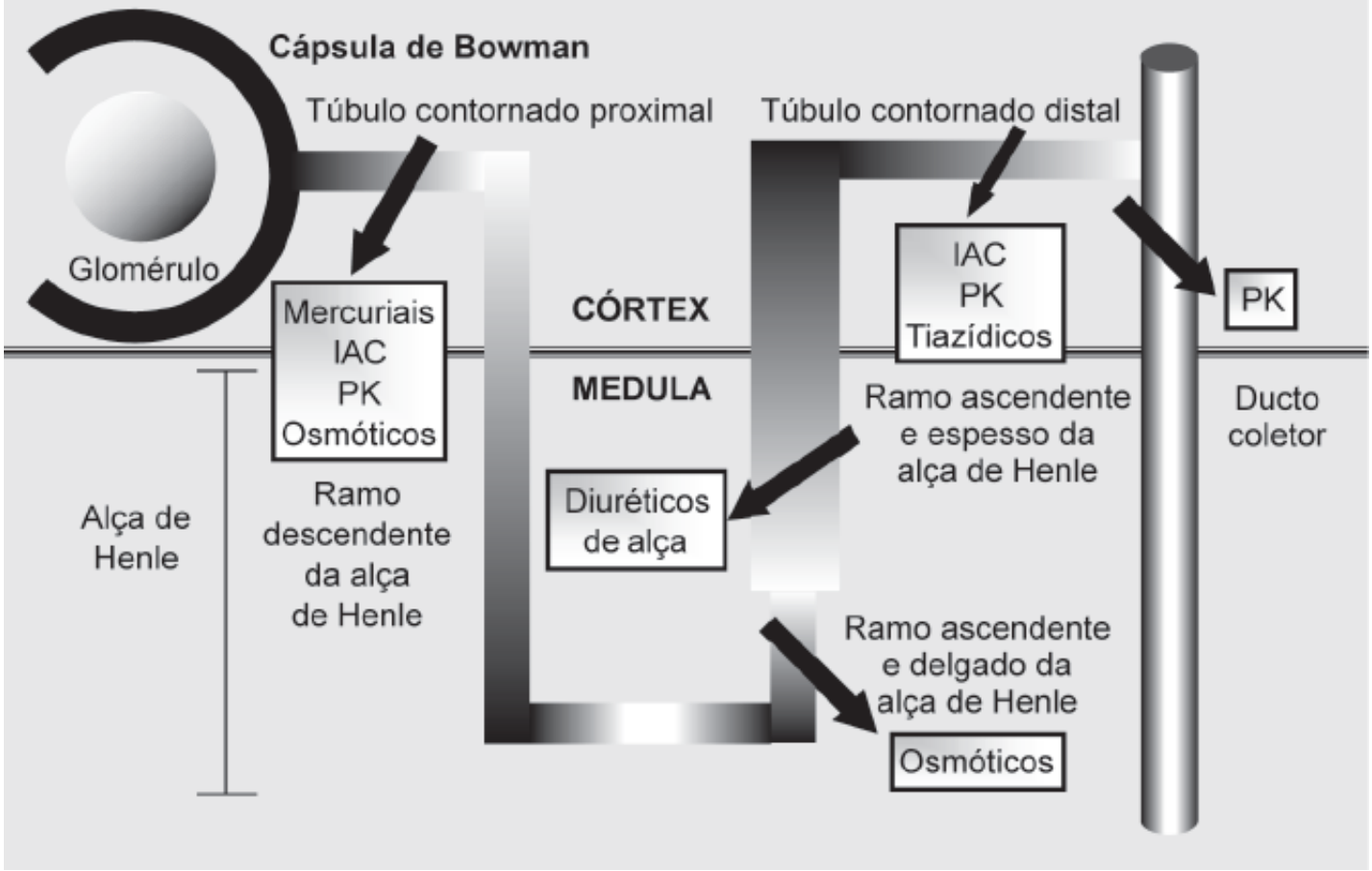
A administração do manitol induz a diurese em poucos minutos, atingindo um fluxo urinário de 8 a 10 mℓ por minuto na primeira hora.

SÍTIOS DE AÇÃO DOS DIURÉTICOS

A Figura 25.1 ilustra os principais sítios de ação dos diuréticos, e o Quadro 25.1 mostra a classificação dos diuréticos segundo o local de ação, a potência e a excreção urinária de potássio.

Mercuriais

Estudos iniciais relatam a ação dos mercuriais nos segmentos dos túbulos contornados proximais uma vez que estes compostos são capazes de inibir a secreção de íons orgânicos p-amino-hipurato (PAH). Mais tarde descobriu-se que a sua ação ocorria em toda a extensão tubular, com ação predominante na alça de Henle, e ação discreta no túbulo contornado distal.



■ **Figura 25.1** Representação esquemática do néfron, mostrando os principais locais de ação dos diuréticos. IAC: inibidor da anidrase carbônica; PK: poupador de potássio.

Inibidores da anidrase carbônica

A anidrase carbônica está presente praticamente em toda a extensão do néfron e ela é a responsável pela formação de ácido carbônico (H_2CO_3) e posterior geração de íons H^+. Assim, os inibidores da anidrase carbônica retardam a troca de íons Na^+ pelo H^+ e inibem a reabsorção de bicarbonato. Portanto, a ação destes inibidores concentra-se, principalmente, nos túbulos contornados proximais, inibindo a reabsorção de sódio, bem como nos túbulos contornados distais, e também em outros segmentos do organismo que envolvem transporte iônico de H^+ ou HCO_3^-. Assim, os inibidores da anidrase carbônica também favorecem a redução da pressão intraocular e do líquido cefalorraquidiano.

Diuréticos de alça

O principal segmento do néfron em que os diuréticos de alça atuam é a alça de Henle, principalmente em seu ramo ascendente, interferindo na reabsorção ativa de Na^+ e Cl^-, chegando a corresponder a cerca de 20% da carga total filtrada de sal pelo rim, e por esta razão são considerados diuréticos potentes. Em consequência da oferta maior de sódio no túbulo contornado distal, pode ocorrer maior excreção de potássio. Também em decorrência a este mecanismo, encontra-se envolvida a excreção urinária de cálcio. Os diuréticos de alça, além de induzirem o aumento do fluxo sanguíneo renal, também redistribuem o sangue da região justamedular para a região externa da cortical, e ainda mantêm a diurese mesmo na presença de diminuição da taxa de filtração glomerular ou do mecanismo de *feedback* tubuloglomerular.

Tiazídicos

São considerados saluréticos moderados pois, mesmo quando utilizados em doses máximas, a fração excretada de sódio não ultrapassa 10%. Autores indicam que a ação destes medicamentos ocorre principalmente no túbulo contornado distal e em menor intensidade na alça de Henle (segmento diluidor do ramo ascendente) e no túbulo contornado proximal. Segundo Malnic e Marcondes (1986), em termos quantitativos, baixas doses das

tiazidas promovem efeito predominantemente distal e, aumentando-se a dose, parece ocorrer inibição também da anidrase carbônica, com o aparecimento de bicarbonatúria. O uso prolongado dos tiazídicos predispõe ao desenvolvimento da hipopotassemia.

QUADRO 25.1 Classificação dos diuréticos de acordo com local de ação, potência e excreção urinária de potássio.

Segmento do néfron	Classificação dos diuréticos	Ação adicional	Potência	Excreção de potássio
Túbulo contornado proximal	Inibidor da anidrase carbônica	Túbulo contornado distal	Média	Discreta/moderada
Alça de Henle (segmento final)	Manitol	Túbulo contornado proximal	Grande	Discreta
Alça de Henle (segmento ascendente)	Furosemida Ácido etacrínico Bumetanida Mercuriais	Túbulos contornados proximal e distal (?)	Grande	Moderada/intensa
		Túbulo contornado proximal (?)	Grande	Moderada/intensa
		Túbulo contornado proximal (?)	Grande	Discreta/moderada
Túbulo contornado distal	Tiazidas	Túbulo coletor (cortical)	Média	Moderada
Túbulo contornado distal e túbulo coletor	Amilorida Triantereno Espironolactona	Túbulo contornado proximal (?) Túbulo contornado distal (?)	Pequena	Discreta

Diuréticos poupadores de potássio

A espironolactona age inibindo competitivamente os efeitos da aldosterona no túbulo contornado distal e possivelmente, como relatado por alguns pesquisadores, nos ductos coletores da região cortical. Para que se tenha um efeito desejado *in vivo*, é necessário que se administre uma dose maior, para que o medicamento ativo se encontre em concentrações adequadas no organismo, pois grande parte sofre biotransformação.

Diuréticos osmóticos

O manitol apresenta ação tanto no túbulo contornado proximal como no segmento delgado da alça de Henle. No túbulo contornado proximal, a presença de soluto não absorvível no lúmen diminui a reabsorção de sódio, promovendo a diurese osmótica. Na alça de Henle ocorre diminuição da reabsorção de água no ramo descendente, devido à hipotonicidade que se desenvolve na medula renal, em decorrência ao aumento de fluxo sanguíneo medular por ação do manitol. A glicose atua por toda extensão do néfron, impedindo a absorção de água e sódio.

INDICAÇÕES GERAIS SEGUNDO CONDIÇÕES MÓRBIDAS

É frequente a indicação do uso de diuréticos nas diferentes afecções que acometem os animais, sendo, em muitos processos, preconizada a associação destes medicamentos para o tratamento efetivo.

Fase oligúrica/anúrica da insuficiência renal. A condição de oligúria/anúria é frequente durante a evolução da insuficiência renal aguda (IRA) e na fase avançada ou terminal da doença renal crônica (DRC) em consequência da perda de grande número de néfrons. A condição emergencial mais importante encontra-se durante o processo de oligúria/anúria na IRA, pois pela evidência da presença ainda de néfrons, e na

dependência do agente agressor, ainda existe a possibilidade de regeneração e retorno à função das células tubulares renais. A diurese rápida deve ser induzida o mais rapidamente para assegurar a estabilização de diversos parâmetros como volemia, taxa de filtração glomerular, fluxo sanguíneo renal, nível sérico de potássio, eliminação de toxinas urêmicas etc.

A persistência da oligúria pode causar danos na hemodinâmica acarretando a condição de isquemia que favorece, ainda mais, a persistência das lesões renais. Com o intuito de se obter uma diurese rápida, novamente a furosemida é o diurético indicado. A dose inicial recomendada é de 2 a 4 mg/kg, administrado pela via intravenosa (IV), e, caso a ação da mesma não seja detectada em aproximadamente 30 min, indica-se novamente a administração, mas em doses maiores, de 4 a 8 mg/kg, IV, pois a própria condição de diminuição da taxa de filtração glomerular e do baixo fluxo sanguíneo renal prejudicam a secreção tubular proximal do medicamento, para que este alcance altas concentrações no local de sua ação. O uso de dopamina associada a furosemida era indicado, no passado, com o intuito de obter melhora na hemodinâmica renal e melhor ação diurética, entretanto os estudos recentes invalidaram essa hipótese.

O manitol, por causar rápida expansão de volume intravascular, acarreta riscos de provocar edema pulmonar, principalmente quando a disfunção cardíaca já está presente.

Edema cerebral. Os diuréticos de alça são os mais recomendados para diminuir rapidamente a pressão intracraniana, auxiliando na redistribuição do sangue para o leito perivascular periférico, dilatando as vênulas. A furosemida e a bumetanida são as indicadas, sendo que a bumetanida é 50 vezes mais potente que a furosemida. Parece que a furosemida diminui a captação de sódio em nível cerebral, de forma semelhante à ação dos inibidores da anidrase carbônica, diminuindo, assim, o edema celular. A dose inicial de furosemida indicada é de 1 mg/kg, IV, ou 2 mg/kg, por via intramuscular (IM), seguida de 0,5 mg/kg, IV, a cada 2 ou 4 h, de acordo com o quadro clínico. O manitol também é indicado, principalmente no sentido de se manter um gradiente osmótico, para mover a água presente no cérebro para o meio intravascular, além de apresentar capacidade de reperfusão e mobilização de radicais livres.

Hemorragia pulmonar durante exercício em equinos. Apesar de ainda não estarem totalmente esclarecidas as causas da hemorragia pulmonar que ocorre nos equinos após corridas, enduros, polos etc., mesmo naqueles animais não portadores de doença pulmonar primária ou coagulopatias, vários estudos têm demonstrado a ação benéfica da furosemida administrada antes do início da atividade física (120 a 240 min antes), em uma dosagem que deve ser definida individualmente para cada animal. Convém lembrar que, em algumas provas, não é permitida a utilização de tais medicamentos, permissão esta que estará na dependência das regras relacionadas ao tipo de prova que o animal está sendo submetido, e mesmo do local em que a mesma está sendo realizada. Partindo-se do princípio de que o edema pulmonar precede a hemorragia, a indicação da furosemida parece apresentar efeitos benéficos, mas devem-se avaliar individualmente as indicações e as condições clínicas.

Hipercalcemia. Geralmente encontra-se associada a síndromes paraneoplásicas (como o linfossarcoma, mieloma múltiplo, adenocarcinoma da glândula apócrina), ao hipoadrenocorticismo, à insuficiência renal e ao hiperparatireoidismo primário (mais frequente nos seres humanos). A furosemida nesse caso específico é o mais indicado, pois potencializa a calciúria no segmento do ramo ascendente da alça de Henle pela inibição da reabsorção de sódio e cálcio.

Síndrome nefrótica. Condição em que ocorre o aumento da pressão hidrostática em consequência à diminuição da pressão oncótica pela perda de proteínas através do glomérulo. Além do uso da furosemida, recomenda-se, também, a associação com a espironolactona, bem como da dieta hipossódica, considerando-se que nos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesta condição mórbida encontra-se a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC). O uso de diuréticos é recomendado tanto nos processos de ICC esquerda, em que o animal apresenta edema e/ou congestão pulmonar, como também na ICC direita, manifestada por ascite, efusão pleural e/ou pericárdica. A escolha do diurético e também da dose estão na dependência da gravidade do quadro clínico apresentado. Geralmente a terapia diurética abrange os diuréticos de alça (furosemida), os poupadores de potássio (espironolactona), os tiazídicos e muitas vezes é necessária a associação destes, levando-se em consideração a ativação dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos durante a evolução e tratamento das ICC. É importante relembrar que o sucesso no tratamento também está relacionado a outras medidas como a utilização dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina, dos

digitálicos, dos betabloqueadores, dos antiarrítmicos, da dieta hipossódica e da diminuição da condição de estresse.

O edema pulmonar agudo e a congestão pulmonar são manifestações da insuficiência cardíaca congestiva esquerda (ICCE) em consequência a uma cardiopatia que acomete geralmente o lado esquerdo do coração. É uma condição que exige terapia imediata, pois existe um comprometimento acentuado da hematose. A indicação mais importante na terapia seria a diminuição rápida da pressão hidrostática intravascular pulmonar, reduzindo, por conseguinte, o volume extravascular localizado no parênquima pulmonar. A furosemida, por apresentar ação rápida e potente, é a mais recomendada nestas condições, pois, além de induzir a diminuição da volemia, também pode aumentar a capacitância venosa e rapidamente reduzir a pré-carga e a congestão pulmonar. Na espécie canina, o aparecimento do edema pulmonar agudo é mais frequente quando comparado às outras espécies. A dose a ser administrada varia de acordo com o quadro clínico, sendo inicialmente recomendada a dose de 4 a 6 mg/kg, IV, em bólus a cada 1 a 6 h ou em doses maiores, de até 8 mg/kg; recomenda-se que partir da dose de 4 mg/kg devem-se monitorar os valores séricos de sódio e potássio. Na Medicina Humana, a furosemida administrada em infusão contínua produz diurese maior quando comparada com a administração em bólus. Um estudo realizado com cães adultos da raça Greyhound demonstrou também que a furosemida, quando administrada em infusão contínua IV, na dose de 0,66 mg/kg/h, é mais eficaz do que a administração em bólus no que se refere ao aumento da diurese. No estágio C da endocardiose valvar mitral, preconiza-se a administração da furosemida em infusão contínua em cães, pois existem evidências de que, nesta forma de administração, o débito urinário é maior e a perda de potássio é menor quando comparada à administração em bólus deste medicamento. A dose de infusão contínua da furosemida recomendada é de 1 a 2 mg/kg/h, após uma dose inicial em bólus de 4 a 6 mg/kg, IV, de furosemida. A infusão contínua pela via intravenosa pode ser uma opção terapêutica nos pacientes que apresentam retardo na melhora dos parâmetros vitais e da dificuldade respiratória. Acredita-se que os pacientes submetidos a infusão contínua de furosemida por períodos acima de 4 a 6 h podem desenvolver azotemia de difícil controle após a reversão do edema pulmonar cardiogênico.

A terapia com a furosemida pode ser mantida pela administração por outras vias, a cada 8, 12 ou 24 h.

Os felinos são muito mais sensíveis à ação da furosemida e, portanto, requerem monitoramento mais cuidadoso durante a terapia, principalmente no que se refere a desidratação, hipopotassemia e anorexia, sendo que esta última pode perdurar por 24 a 48 h, prejudicando a reposição dos eletrólitos e da água. A dose recomendada para os felinos é de 0,9 a 1,8 mg/kg, pela via intravenosa, de preferência, tendo-se o cuidado de minimizar o estresse. A terapia de manutenção também deve ser efetivamente monitorada, pois o aparecimento de resistência ao diurético, nos tratamentos prolongados, parece ser comum nesta espécie animal.

A ascite, a efusão pleural e a efusão pericárdica são manifestações comuns da insuficiência cardíaca congestiva direita (ICCD). Acredita-se que os pacientes em ICCD apresentem valores séricos de aldosterona mais elevados; por este motivo é recomendada a administração de diurético poupador de potássio e inibidor competitivo da aldosterona, como, por exemplo, a espironolactona. A espironolactona pode ser utilizada na dose de 1 a 2 mg/kg pela via oral a cada 12 h. Deve-se ressaltar que os diuréticos poupadores de potássio raramente são utilizados como único diurético na terapia dos animais cardiopatas e sempre são associados aos diuréticos de alça (saluréticos potentes), e em casos refratários e mais graves, é necessária a associação de um terceiro grupo de diuréticos, os tiazídicos (saluréticos moderados) na dose de 2 a 4 mg/kg, VO, a cada 12 h. A espironolactona pode também ser recomendada em animais com hipopotassemia de grau discreto a moderado por consequência de terapia com um diurético de alça. Nos casos graves de hipopotassemia, a correção deve ser realizada suplementando-se o eletrólito durante a fluidoterapia.

O monitoramento frequente durante a terapia é importante, principalmente porque existe o risco de desidratação, de hipotensão e de choque cardiogênico nos pacientes em disorexia ou anorexia e em oligodipsia ou adipsia, e que pode ocasionar o comprometimento do fluxo sanguíneo de diversos órgãos, bem como a presença de hipo ou hiperpotassemia que podem comprometer ainda mais o trabalho cardíaco.

Hipertensão arterial sistêmica. Essa enfermidade nos animais, em contraste ao homem (hipertensão primária ou essencial), geralmente apresenta-se secundariamente a uma doença de base como a doença renal crônica ou aguda, as cardiomiopatias e as alterações endócrinas, tais como o hiperadrenocorticismo e o diabetes melito.

A hipertensão arterial sistêmica primária pode acometer os animais, mas sua ocorrência é rara. Geralmente, o diagnóstico da hipertensão é realizado quando da mensuração da pressão arterial em associação às manifestações clínicas da doença de base, ou ainda, quando de manifestações oculares como hemorragia, descolamento e atrofia da retina, vasos da retina tortuosos, glaucoma e cegueira repentina. A confirmação da hipertensão sistêmica deve ser baseada nos conceitos do consenso de hipertensão apresentado pelo American College of Veterinary Internal Medicine.

Os diuréticos, quando utilizados como único meio de terapia, ao contrário do que se observa em seres humanos, não têm demonstrado efeitos benéficos no tratamento de cães e gatos hipertensos. Alguns estudos sugerem que a furosemida, quando associada a outros agentes anti-hipertensivos (p. ex., betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina e outros vasodilatadores), pode talvez acarretar algum efeito benéfico. Deve-se ressaltar a necessidade da confirmação do diagnóstico e que, por muitas vezes, o tratamento da causa de base em que a hipertensão se desenvolve secundariamente *per se* já definiria o controle ou normalização da pressão arterial. Ainda, deve-se estar atento a que o uso dos diuréticos é contraindicado nos animais hipertensos que se encontram desidratados ou com hipopotassemia.

Ascite devido à insuficiência hepática. Principalmente os animais acometidos de insuficiência hepática crônica apresentam manifestações clínicas relacionadas ao desenvolvimento de ascite e edema. Em se tratando de processos agudos, até o presente momento, somente a hepatotoxicidade causada pela aflatoxina tem sido relacionada como agente que possa interferir nos mecanismos de síntese proteica pelo fígado. A diminuição da síntese de albumina pelo parênquima hepático, portanto, quer pela diminuição do número de hepatócitos, quer pela função celular prejudicada, é a responsável pela diminuição da pressão oncótica e, consequentemente, pela elevação da pressão hidrostática no meio intravascular. A hipertensão portal é um outro mecanismo que deve ser considerado nos animais com fibrose hepática que favorece o extravasamento de líquido do meio intravascular.

Portanto, na dependência do quadro clínico apresentado, diurese em grau moderado pode ser obtida pelo uso da espironolactona associada à dieta hipossódica, considerando-se que é frequente a condição de hiperaldosteronismo na insuficiência hepática crônica. Já nos animais em que existe a necessidade de se obter diurese mais acentuada, a associação com a furosemida se faz indicada. Existem algumas condições em que a hipertensão portal é muito intensa e o insucesso ocorre, mesmo com a administração da associação de diuréticos.

Glaucoma. Os inibidores da anidrase carbônica são os indicados para diminuir a secreção de humor aquoso, reduzindo-se em até 50%. A diminuição da produção do humor aquoso não está relacionada à sua ação diurética, lembrando que outros diuréticos, como a furosemida, não causam hipotensão ocular. Agentes hiperosmóticos, como o manitol, são indicados nos casos agudos e graves, pois o aumento da osmolalidade causa desidratação do vítreo.

Diabetes insípido. Apesar de ser paradoxal a indicação de diuréticos nesta condição mórbida, o seu uso está alicerçado, teoricamente, no mecanismo de ação dos diuréticos tiazídicos, que reduzem a concentração total de sódio no organismo, por inibir a reabsorção do mesmo no ramo ascendente da alça de Henle. Com a diminuição da osmolalidade plasmática, ocorre a inibição do estímulo da sede e, consequentemente, do consumo de água. Portanto, a diminuição do volume extracelular, a diminuição da taxa de filtração glomerular, o aumento da absorção de sódio e água no segmento do túbulo contornado proximal e a diminuição do volume de água no túbulo contornado distal produzem resultados efetivos no volume urinário final.

A indicação de determinados diuréticos também é preconizada no auxílio da excreção de algumas substâncias como, por exemplo, em casos de dose excessiva de ácido acetilsalicílico. Como este medicamento apresenta propriedades químicas de ácido fraco, é eliminado com o uso de inibidores da anidrase carbônica.

COMPLICAÇÕES DA TERAPIA DIURÉTICA

Embora a mortalidade aguda não esteja relacionada com o uso dos diuréticos, a sua administração imprópria pode acarretar alterações sistêmicas, hemodinâmicas, eletrolíticas ou acidobásicas que podem acarretar uma piora no estado clínico do animal. Um exemplo seria a diurese acentuada em pacientes portadores de doença cardíaca, em que o débito cardíaco pode ser comprometido pela diminuição da pré-carga e da pressão de

preenchimento ventricular, causando hipotensão sistêmica, taquicardia reflexa, má perfusão tecidual e disfunção de órgãos (insuficiência renal, fraqueza muscular). Um outro exemplo seria a utilização de diuréticos em pacientes com doença pulmonar aguda de origem não cardiogênica. A desidratação que se desenvolve prejudica o mecanismo de depuração mucociliar, pois há diminuição da secreção das vias respiratórias, considerando-se que no tratamento primário das pneumonias e bronquites dever-se-ia procurar manter a hidratação do animal e, por conseguinte, a umidificação das vias respiratórias.

Também é importante ressaltar que a desidratação potencializa o efeito nefrotóxico de alguns antibióticos e que também o uso prolongado dos diuréticos de alça causa hipopotassemia e hipocloremia, enquanto os diuréticos poupadores de potássio podem favorecer o desenvolvimento de hiperpotassemia. A hipocloremia favorece o aparecimento de alterações acidobásicas, como a alcalose metabólica hipoclorêmica, principalmente naqueles animais que apresentam hipopotassemia e que também estão submetidos à restrição de sal.

PERSPECTIVAS DE USO DE NOVOS DIURÉTICOS

Eplerenona

Antagonista de receptores de aldosterona, apresenta ação semelhante à espironolactona. Nos seres humanos, a aldosterona é responsável pela formação de fibrose intersticial miocárdica em pacientes com insuficiência cardíaca, ocasionado, assim, o remodelamento cardíaco; acredita-se que processo semelhante também possa ocorrer em cães e gatos cardiopatas e, portanto, a utilização deste grupo de medicamentos é indicada para tal condição. A eplerenona é um medicamento que possui alta e rápida absorção quando administrada por via oral, permitindo uma boa disponibilidade sistêmica. Estudos realizados com cães demonstraram que a administração a longo prazo da eplerenona, na terapia da insuficiência cardíaca, pode prevenir a fibrose miocárdica e o remodelamento cardíaco. A eplerenona ainda não está disponível no Brasil.

Torasemida ou torsemida

Diurético que apresenta estrutura química semelhante entre os diuréticos de alça e os bloqueadores de canais de cloro, combinando desta forma os efeitos da furosemida e da espironolactona. O principal local de ação deste diurético é segmento ascendente da alça de Henle. Um estudo realizado com cães e gatos demonstrou vantagens e efeitos benéficos da torasemida quando comparado ao da furosemida. A torasemida demonstrou maior biodisponibilidade, sendo que o efeito diurético foi observado até 12 h após sua administração, sendo que a furosemida apresentou este efeito até 5 a 6 h após a administração. A depleção de potássio observada foi menor da torasemida em relação à furosemida, isto sem que o efeito de diurese fosse alterado, e ainda, a torasemida inibe os receptores de aldosterona, efeito este que é dose-dependente e não é observado com a administração da furosemida. Os autores desse estudo concluem que a torasemida apresenta efeitos diuréticos prolongados e 10 vezes maiores do que a furosemida, sendo uma boa opção no tratamento da ICC e edema pulmonar refratários em cães e gatos. Em um estudo clínico piloto, comparou-se o efeito da furosemida *versus* a torasemida para o controlar as manifestações clínicas de ICC e a sua influência na qualidade de vida em cães com a endocardiose valvar mitral em estágio C. Esse estudo conclui que a torasemida é bem tolerada por cães com a referida cardiopatia e que o medicamento em estudo apresenta efeitos diuréticos maiores que a furosemida e com efeitos similares à furosemida em manter estáveis as manifestações clínicas da ICC; contudo, mais estudos devem ser realizados para a indicação clínica em larga escala deste medicamento. Suspeita-se que a torasemida apresente efeitos de inibição e de redução da fibrose miocárdica, consequência grave observada na evolução das cardiopatias em cães e gatos. Desta forma, a torasemida poderá ser utilizada visando ao efeito de proteção miocárdica quando mais estudos forem realizados com este objetivo. A dose preconizada para a torasemida em cães é de 0,2 mg/kg a cada 24 a 48 h. Apesar de estes dados serem promissores, mais estudos ainda devem ser realizados com a torasemida. Este medicamento ainda não está disponível no Brasil.

Bumetanida

Diurético de alça, apesar de não ser de última geração, merece destaque por apresentar potência até 50 vezes maior quando comparada com a furosemida. Em relação à excreção de potássio, observa-se que a bumetanida aumenta somente cerca de a 3 a 5 vezes. É um medicamento pouco estudado e utilizado em Medicina Veterinária; está disponível no mercado brasileiro (Burinax®) na forma de comprimidos (1 mg) e injetável (ampolas de 0,5 mg).

POSOLOGIA

A posologia dos principais diuréticos, utilizados na rotina da clínica veterinária, encontra-se listada no Quadro 25.2.

QUADRO 25.2 Posologia dos principais diuréticos utilizados na rotina da clínica veterinária.

Princípio ativo	Dose	Especialidades farmacêuticas
Clorotiazida	20 a 40 mg/kg, a cada 12 h, VO	
Hidroclorotiazida	2 a 4 mg/kg, a cada 12 h, VO	Clorana®, Clorizin®, Hidroless®
Furosemida	*Cão*: 2 a 4 mg/kg, a cada 8 a 12 h (VO, IM, SC e IV)* *Gato*: 0,9 a 1,8 mg/kg, IV* *Equinos*: 1,5 a 3 mg/kg	Lasix®
Bumetanida	**	Burinax®
Espironolactona	1 a 2 mg/kg, a cada 12 h, VO	Aldactone®, Aldosterin®,Diacqua®, Spiroctan®
Triantereno	1 a 2 mg/kg, a cada 12 h, VO	Iguassina® (associação)
Amilorida	**	Amilorid® (associação)
Manitol	Diurese: 1 g/kg de solução a 5 a 25% IV (monitoramento pelo fluxo urinário) Glaucoma e edema cerebral: 0,25 a 2 g/kg de solução a 15 a 25%, durante 15 a 60 min, IV (repetir a cada 4 a 6 h, se necessário)	

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea; VO: via oral. *Dose na dependência do quadro clínico. **Dose ainda não determinada para os animais.

BIBLIOGRAFIA

Adin, DB; Taylor, A.W.; Hill, R.C.; Scott, K.C.; Martin, F.G. Intermitent bolus injection *versus* continuous infusion of furosemide in normal adult greyhound dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 17, n. 5, p. 632-636, 2003.

Atkins, C.E; Bonagura, J.D.; Ettinger, S.; Fox, P.; Gordon, S. Haggstrom, J.; Hamilin, R.; Keene B.; Fuentes, V.L.; Stepien, R. Guidelines for diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 23, n. 6, p. 1142-1150, 2009.

Atkins, C.E; Haggstrom, J. Pharmacologic management of myxomatous mitral valve in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, v. 14, p. 165-184, 2012.

Batlouni, M.; Ramires, J.A.F. *Farmacologia terapêutica cardiovascular*. 2 ed. Editora Atheneu, 2004.

Bonagura, J.D. *Kirk's current veterinary therapy xii-small animal practice*. W.B. Saunders Company, 1995.

Brown, S.; Atkins, C.; Bagley, R.; Carr, A.; Cowgill, L.; Davidson, M.; Egner, B.; Elliott, J.; Henik, R.; Labato, M.; Littman, M.; Polzin, D.; Ross, L.; Snyder, P.; Stepien, R. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic

hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine/American College of Veterinary Internal Medicine*, v. 21, n. 3, p. 542-558, 2007.

Kittleson, M.D. Management of heart Failure. In: Kittleson, M. D.; Kienle, R. D. *Small animal cardiovascular medicine*. St. Louis: Mosby, 1998b. p. 149-194.

Kirk, R.W. *Current veterinary therapy X-small animal practice*. W.B. Saunders Company, 1989.

Kirk, R.W.; Bonagura, J.D. *Kirk's current veterinary therapy XI-small animal practice*. W.B. Saunders Company, 1992.

Kogika, M.M.; Waki, M.F.; Martorelli, C.R. Doença renal crônica. In: Jericó, M. M.; Andrade Neto, J. P. de; Kogika, M. M. *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. [S.l.]: Roca, 2015. p. 1394-1409.

Malnic, G.; Marcondes, M. *Fisiologia Renal*. 3 ed. São Paulo: Editora Pedagógica e Universitária Ltda, 1986.

Morais, H.A.; Pereira, P.M. Terapêutica do sistema cardiovascular. In: Andrade, S.F. *Manual de terapêutica veterinária*. São Paulo: Roca, 2002. p. 265-284.

Muir, W.W. Brain Hypoperfusion post-resuscitation. Critical Care. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice-Vol 17*, No.6, November 1989.

Peddle, G.D; Singletary, G.E.; Reynolds, C.A.; Trafny, D.J.; Machen, M.C.; Oyama, M.A. Effect of torsemide and furosemide on clinical, laboratory, radiographic and quality of life variables in dogs with heart failure secondary to mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, v. 14, p. 253-259, 2012.

Snyder, P.S.; Cooke, K.L. Management of hypertension. In: Ettinger, S.J.; Feldman, E.C. *Textbook of veterinary internal medicine*. 6. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2005. p. 477-479.

Suzuki, G.; Morita, H,; Mishima, T.; Sharov, V.G.; Todor, A.; Tanhehco, E.J.; Rudolph, A.E.; Mcmahon, E.G.; Goldstein, S.; Sabbah, H.N. Effects of long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation*, v.106, n.23, p. 2967-2972. 2002.

Sweeney, C.R. Exercise-induced pulmonary hemorrhage. respiratory disease: medicine and surgery. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice-Vol. 7*, No.1, April 1991. p. 93-104.

Uechi, M.; Matsuoka, M.; Kuwajima, E.; Kaneko, T.; Yamashita, K. Fukushima, U; Ishikawa, Y. The effects of the loop diuretics furosemide and torasamide on diuresis in dogs and cats. *Journal of Veterinary Medicine Science*, v. 65, n. 10, p. 1057-1061, 2003.

Zatz, R. Bases fisiológicas da nefrologia. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2011 p. 394.

SEÇÃO 8

Sistema Respiratório

26

Medicamentos com Ação no Sistema Respiratório

Silvana Lima Górniak

INTRODUÇÃO

As doenças relacionadas com o sistema respiratório são, sem dúvida, de alta incidência na clínica veterinária, merecendo grande atenção em relação ao uso de medicamentos apropriados nesta situação. As afecções do sistema respiratório têm variada etiologia, podendo ser de origem infecciosa, parasitária, alérgica ou multifatorial. É fundamental, para o pleno êxito neste tratamento, o diagnóstico correto para combate ao agente agressor. Portanto, somente após a identificação da causa e o início do tratamento específico (*i. e.*, quimioterápicos, antibióticos etc.), indica-se o uso de medicamentos que aliviarão o desconforto respiratório, melhorando a troca gasosa e, consequentemente, promovendo o bem-estar do paciente.

Neste capítulo, serão abordados medicamentos adjuntos ou sintomáticos, os quais são associados à terapia específica. Entre os medicamentos utilizados com a finalidade de promover o alívio dos sintomas, incluem-se os **expectorantes**, os **antitussígenos** ou **béquicos**, os **broncodilatadores**, os **descongestionantes** (anti-histamínicos e agonistas β_1-adrenérgicos) e os **anti-inflamatórios.**

Outros medicamentos utilizados no tratamento de afecções do sistema respiratório são os **estimulantes respiratórios** ou **analépticos**, empregados quando há acentuada depressão respiratória, como pode ocorrer, por exemplo, durante a anestesia.

EXPECTORANTES

Para melhor compreensão dos efeitos dos expectorantes, há necessidade de conhecer o funcionamento do sistema mucociliar. Este sistema é de fundamental importância no processo de defesa dos pulmões. Assim, o ar, após penetrar no sistema respiratório superior (o qual é delimitado pela borda inferior da cartilagem cricoide), alcança a traqueia, já filtrado e umidificado. Na porção inferior existem importantes sistemas de defesa, dos quais salientam-se o sistema mucociliar e o reflexo da tosse.

O sistema mucociliar é responsável pela movimentação de fluidos (muco), os quais são produzidos pelas células caliciformes e pelas glândulas brônquicas. Diariamente, é produzida uma determinada quantidade de muco que, em condições normais, contém aproximadamente 95% de água, sendo os 5% restantes compostos de carboidratos, lipídios, material inorgânico, imunoglobulinas, enzimas e outras proteínas. Este muco é empurrado para a glote por meio dos movimentos extremamente rápidos e sincrônicos dos cílios. Durante este trajeto, grande parte do muco é absorvida pela mucosa, chegando apenas aproximadamente 10% à glote, quantidade esta que é deglutida.

Em condições patológicas, há secreção excessiva de muco, além de este se apresentar mais viscoso, pois

ocorre mudança na proporção de água e outros elementos, com aumento principalmente de mucopolissacarídeos e proteínas. Este muco espesso é, então, denominado catarro ou esputo. A redução na viscosidade das secreções é de extremo interesse para o paciente, pois só assim haverá eliminação eficiente, e é com esta finalidade que se utilizam os expectorantes; portanto, os expectorantes são empregados com o objetivo de aumentar a quantidade de catarro e diminuir a viscosidade das secreções, promovendo, consequentemente, a remoção destas da árvore respiratória. Estes medicamentos podem ser classificados em três categorias: **expectorantes reflexos**, **expectorantes mucolíticos e expectorantes inalantes**.

Expectorantes reflexos

Estes expectorantes atuam por meio de estimulação de terminações nervosas vagais, na faringe, no esôfago e até mesmo na mucosa gástrica, levando ao aumento da produção de muco pelas células, em particular da mucosa respiratória. Neste sentido, sabe-se que a ingestão de substâncias nauseantes promove o aumento das secreções salivar, nasal, lacrimal e, por contiguidade, da traqueobrônquica; esta propriedade é a base para a utilização de alguns medicamentos, como o iodeto de potássio, a guaifenesina e a ipecacuanha.

Iodeto de potássio

Após a administração oral do iodeto de potássio (Broncofisin®, Broncofedrin®, Iodetox®, Killtosse®) e sua associação (Alivic®, Iodepol® Lasa®)*, há uma latência para o aparecimento do efeito de aproximadamente 15 a 30 min, dependendo da espécie animal e da repleção gástrica. A duração do efeito é de, no máximo, 6 h. O iodeto de potássio é um expectorante salino, que tem a capacidade de aumentar as secreções em até 150%.

O principal efeito indesejável do uso deste medicamento é a ocorrência de náuseas e vômito, já que o iodeto de potássio produz irritação gástrica. O uso continuado por 3 semanas ou mais de iodeto de potássio poderá causar hipotireoidismo com consequente depressão da função da glândula tireoide. Além disso, pode-se ainda verificar aumento das glândulas parótidas e submaxilares. Deve-se evitar o uso deste expectorante durante a prenhez, já que o iodeto de potássio atravessa a barreira placentária, podendo produzir disfunção da tireoide fetal. Também não se recomenda a administração deste medicamento em animais lactantes.

Guaifenesina

A guaifenesina, também conhecida como guaiacolato de glicerila (Asmatoss®, Bromax®, Broncofenil®, Glicotosse®, Frenotosse®, Glyteol®, guaifenesina – genéricos, Xarope Vick®, Xarope Vick Mel®) e suas associações (Aeroflux®, Broncocilin®,† Bronquitoss®, Bricanyl Composto®,‡ Deflux Expectorante§) são derivados da degradação da lignina, polímero não hidrocarboneto, presente na madeira. Este medicamento, além de ser um potente relaxante muscular de ação central (para detalhes, ver *Capítulo 14*), é também empregado como expectorante.

A guaifenesina é absorvida pelo trato gastrintestinal, onde parece atuar como irritante idêntico aos iodetos. Pouco se sabe sobre sua farmacocinética; entretanto, acredita-se que este medicamento já comece a atuar logo após sua absorção, com duração de efeito de aproximadamente 4 a 6 h.

O uso de guaifenesina em pacientes com distúrbios de coagulação ou com úlceras no trato gastrintestinal não é indicado, já que este medicamento produz diminuição da adesividade plaquetária. Como esta substância é um derivado do creosato, não é indicado o seu uso em gatos.

Ipeca

A ipeca ou ipecacuanha é obtida da raiz ou rizoma seco da planta *Cephaelis ipecacuanha* (Xarope Creosotado®), podendo também ser encontrada em outros vários produtos, associada a diversas plantas medicinais. A estimulação das terminações nervosas vagais ocorre por meio de um princípio ativo denominado emetina, um alcaloide com potente atividade emética, sendo, ainda hoje, utilizado com esta finalidade (ver *Capítulo 32*). Em doses baixas, a ipecacuanha é um expectorante reflexo, atuando por várias horas.

Devido ao potente efeito emético do alcaloide, verifica-se normalmente êmese nas espécies animais que vomitam, além de diarreia. Não se recomenda o uso de expectorantes à base deste alcaloide em animais cardíacos e/ou idosos, pois a emetina pode produzir hipotensão, taquicardia e alterações eletrocardiográficas.

Expectorantes mucolíticos

Estes medicamentos são assim denominados porque produzem diminuição da viscosidade das secreções pulmonares, facilitando, consequentemente, a sua eliminação. Estes expectorantes têm uso relativamente recente em Medicina Veterinária, sendo os seus principais representantes a bromexina e a N-acetilcisteína.

Bromexina

A bromexina (Bromesol®vet, Fluibron®vet, Beneflux®, Bequidex®, Bisolphar®, Bisolvon®, Bispect®, Bissuran®, Bontoss®, Broncotoss®, Bronxina®, Clarus®, cloridrato de bromexina – genéricos) é um derivado sintético da molécula vasicina, um alcaloide presente na planta *Adhatoda vasica*. Não se conhece o mecanismo de ação desta substância; entretanto, sugere-se que a bromexina aumente a função lisossômica e as enzimas lisossômicas hidrolisem as fibras de mucopolissacarídeos do catarro, reduzindo a sua viscosidade. Outros efeitos descritos para este expectorante são o aumento de imunoglobulinas no muco e efeito broncodilatador.

Existem poucos dados a respeito dos efeitos benéficos e colaterais da bromexina nas diferentes espécies de animais domésticos. Estudos conduzidos em seres humanos com bronquite crônica revelam que a administração deste expectorante produz diminuição da viscosidade e aumento de volume do esputo. Tampouco se sabe sobre os efeitos colaterais deste medicamento nos animais. Em seres humanos relatam-se náuseas.

O produto comercial pode também ser encontrado em associação com antimicrobianos, tais como oxitetraciclina, amoxicilina e cefaloridina. A dose de bromexina indicada para cães é de 1 mg/kg; para equinos é de 0,25 a 1 mg/kg; e para bovinos, de 0,2 a 0,5 mg/kg, tanto por via intramuscular como oral.

Existe ainda, disponível no mercado, a **dembrexina** (Sputolysin®vet), metabólito ativo da bromexina, que vem sendo utilizado principalmente na clínica de equinos. Propõe-se que este expectorante atue no nível das células serosas das mucosas nasal, traqueal e brônquica e das células alveolares tipo II, aumentando a produção de surfactante. Tem-se relatado aumento na concentração de antibióticos em secreções pulmonares de animais tratados com este expectorante. A dose indicada para equinos é de 0,3 a 0,5 mg/kg, por via oral ou intravenosa.

N-acetilcisteína

A N-acetilcisteína (Bromuc®, Cetilplex®, Cisteil®, Flucistein®, Fluicis®, Fluimucil®, Mucocetil®, Mucolator®, Nac®, Pneumucil® e acetilcisteína – genéricos) tem ação mucolítica, em virtude do grupamento tiólico livre, o qual interage com as pontes dissulfídricas das mucoproteínas, bem como com aquelas do DNA, integrantes do catarro. Essas ligações promovem alterações na composição do muco, tornando-o menos viscoso. Sua ação mucolítica mais intensa ocorre em pH de 7 e 9. Quando administrada por inalação, o início do efeito ocorre dentro de 1 min; quando instilada, seu efeito é imediato. O uso deste medicamento em Medicina Veterinária se faz tanto por via oral como, principalmente, por inalação e aerossol, utilizando-se a concentração de N-acetilcisteína a 20%, normalmente associada à isoprenalina. A isoprenalina é um agonista beta-adrenérgico utilizado com a finalidade de evitar o broncospasmo, efeito que normalmente é produzido pela N-acetilcisteína. A acetilcisteína pode também ser encontrada comercialmente associada ao cloreto de benzalcônio (Fluimucil® solução nasal) ou ao sulfato de tuaminoeptano e fludrocortisona (Rinofluimucil®).

A N-acetilcisteína pode ser encontrada também sob as formas de pó e de xarope, para administração oral, sendo possível a adequação de sua dose para as diferentes espécies animais; porém, há necessidade de realizar estudos clínicos nas diferentes espécies animais. Como a N-acetilcisteína é biotransformada em compostos que contêm enxofre, deve-se utilizar com precaução este medicamento em animais hepatopatas. Este mucocinético promove a inativação de antibióticos do grupo das penicilinas, as tetraciclinas e o peróxido de hidrogênio; portanto, estes medicamentos, quando usados sob a forma de aerossol, não devem ser utilizados junto com a N-acetilcisteína.

Expectorantes inalantes

Estes medicamentos têm emprego limitado em Medicina Veterinária, uma vez que a administração de expectorantes por inalação requer o uso de aparelhos para a produção de vapores. Além disso, há necessidade do uso de máscaras e/ou um local apropriado para o confinamento do animal, o que produz, muitas vezes,

inquietação deste. Deve-se ainda considerar que, em geral, os animais se ressentem, no início da administração, do forte odor do expectorante vaporizado. Entre os expectorantes mais utilizados estão a benzoína, uma resina aromática, e o óleo de eucalipto.

A nebulização de solução fisiológica de NaCl a 0,9% tem também sido empregada com a finalidade de fluidificar o catarro, promovendo, consequentemente, a diminuição da viscosidade. Neste procedimento, deve-se usar um nebulizador que libere partículas de até no máximo 5 μm de diâmetro, para que estas penetrem nos bronquíolos menores.

O dióxido de carbono é outro expectorante utilizado por inalação. Este gás é empregado principalmente quando houver necessidade de remover secreções na parte inferior do sistema respiratório. O dióxido de carbono causa hiperemia da mucosa dos bronquíolos, produzindo secreções menos viscosas, facilitando assim a sua eliminação; além disso, este agente produz movimentos respiratórios mais profundos e ativos, auxiliando a excreção do catarro. Normalmente, emprega-se o dióxido de carbono em concentração a 5%.

ANTITUSSÍGENOS

Além do sistema mucociliar, existe ainda o reflexo da tosse, o qual desempenha também a função de defesa e limpeza; é um reflexo fisiológico que protege a árvore respiratória, eliminando secreções exageradas ou substâncias irritantes e, portanto, em geral não deve ser abolido. Assim, se a tosse for produtiva, isto é, se seu aparecimento tiver por finalidade favorecer a eliminação das secreções, limpando as vias respiratórias, esta não deverá ser suprimida. Por outro lado, quando a tosse se apresentar crônica, contínua e não produtiva, deve-se procurar eliminá-la, a fim de que este processo não promova o aparecimento de alterações crônicas no parênquima respiratório, como o enfisema e a fibrose. A tosse pode promover ainda efeitos indesejáveis no sistema circulatório, reduzindo o fluxo cardíaco e acarretando, consequentemente, diminuição do débito cardíaco.

Considerações sobre o reflexo da tosse

A tosse é um reflexo involuntário, que poderá ser suprimido ou iniciado voluntariamente. As vias neurais envolvidas neste reflexo são bastante complexas e envolvem receptores sensoriais de fibras nervosas que vão de células epiteliais até a árvore traqueobrônquica, no nível da laringe até os bronquíolos. Estes receptores, denominados **receptores irritantes**, que respondem a estímulos químicos e físicos, são particularmente numerosos na traqueia e nos brônquios, especialmente em volta do hilo pulmonar e bifurcação do brônquio. As fibras mielinizadas aferentes desses receptores chegam ao centro da tosse na bulbota, de onde fibras eferentes partem, indo suprir os músculos da laringe, árvore traqueobrônquica, bem como os músculos intercostais e abdominais. É importante também a participação do sistema nervoso autônomo. Assim, o sistema nervoso autônomo parassimpático, que libera acetilcolina, é o responsável pela manutenção do tônus basal das vias respiratórias (portanto, a estimulação do vago provoca broncoconstrição); por outro lado, a norepinefrina liberada pelo sistema nervoso autônomo simpático produz broncodilatação, por meio da ativação de receptores beta-adrenérgicos.

Os receptores irritantes são estimulados por deformação mecânica, como, por exemplo, na broncoconstrição. Assim, propõe-se que, embora possa haver outros fatores responsáveis pela deflagração da tosse, a broncoconstrição é o estímulo primário para seu início. Portanto, a liberação de substâncias broncoconstritoras, como acetilcolina, histamina, serotonina, leucotrienos, prostaglandina, entre outras, pode desencadear o reflexo da tosse.

Medicamentos antitussígenos (béquicos)

De maneira geral, os béquicos não são usados isoladamente, sendo com frequência incorporados a preparações que contêm expectorantes mucolíticos e substâncias demulcentes (xaropes). Deve-se ainda lembrar que muitos dos antitussígenos disponíveis no comércio são inapropriados, apresentando, muitas vezes, incompatibilidade nas associações. O objetivo primário, quando da terapia antitussígena, é promover a diminuição tanto da gravidade quanto da frequência da tosse, mas sem comprometer a defesa promovida pelo

sistema mucociliar. Deve-se, ainda, sempre que se for utilizar esta terapia, procurar a causa da tosse para que possa ser realizado o tratamento adequado. Portanto, os antitussígenos sempre deverão ser medicamentos coadjuvantes no tratamento de afecções no sistema respiratório.

A ação dos antitussígenos ocorre no sistema nervoso central (SNC), onde estes medicamentos inibem as respostas do centro da tosse aos estímulos que lá chegam. Os antitussígenos que atuam neste nível são os **agentes narcóticos**, como a codeína e o butorfanol, e os agentes **não narcóticos** como o dextrometorfano e a noscapina.

Os medicamentos antitussígenos de ação central não devem ser associados aos expectorantes, nem ser utilizados em pacientes com secreção abundante, pois esta secreção poderá acumular-se no sistema respiratório, promovendo asfixia.

Antitussígenos narcóticos

A comercialização dos antitussígenos narcóticos está sujeita a notificação de receita ou receita de controle especial (para detalhes, ver *Capítulo 2*), em função do seu potencial para causar abuso/dependência em seres humanos. A maioria dos hipnoanalgésicos tem propriedades antitussígenas (ver *Capítulo 15*). Entretanto, somente alguns deles, como a codeína, a hidrocodona e o butorfanol, vêm sendo empregados como béquicos, pois estes opioides apresentam menor risco de dependência; além disto, são também efetivos por via oral. Deve ser destacado também que estes medicamentos, como possuem potente efeito analgésico, podem mascarar um processo doloroso associado à afecção do sistema respiratório, ou a outra afecção concomitante, prejudicando o tratamento.

A codeína, ou metilmorfina (Belacodid®, Codaten®, Codex®, Paco®, Tylex®, Vicodil®, paracetamol + fosfato de codeína-genéricos),* um derivado fenantrênico do ópio, é um potente antitussígeno e um analgésico de ação moderada. A administração se faz principalmente por via oral, sendo rapidamente absorvida. Os efeitos duram aproximadamente 3 a 4 h. A dose de codeína indicada é de 1 a 2 mg/kg. Os efeitos colaterais indesejáveis mais frequentes são vômito, constipação intestinal, sonolência (em cães), ou excitação (como ocorre em felinos e equinos).

A hidrocodona (Codofen®: associação de hidrocodona + paracetamol), também derivado fenantrênico do ópio, é um antitussígeno mais potente do que a codeína, causando menor depressão respiratória. Este opioide é utilizado principalmente em cães, sendo a dose indicada para esta espécie animal de 0,25 mg/kg, por via oral, a cada 6 a 12 h. Em felinos, a dose pode variar de 2,5 a 5 mg/animal, a cada 8 a 12 h, devendo ser usado com precaução nesta espécie animal. Os efeitos colaterais são os mesmos que aqueles descritos para a codeína.

O butorfanol (Torbugesic®) também vem sendo amplamente utilizado, principalmente em cães, como antitussígeno. O butorfanol tem potência antitussígena 20 vezes maior do que a codeína, permanecendo seus efeitos por um tempo 2 vezes maior do que este último opioide. Outra vantagem do uso do butorfanol é sua potência analgésica, que se calcula seja de 5 a 7 vezes maior do que a da morfina. A dose de butorfanol utilizada com finalidade antitussígena, para cães, é de 0,05 a 0,1 mg/kg, de 2 a 4 vezes/dia, por via subcutânea, seguindo-se o tratamento, mediante administração oral deste antitussígeno na formulação em tabletes, na dose de 0,5 a 1,1 mg/kg, por 3 a 4 dias, a cada 6 a 12 h. Pode também ser empregada em felinos, sendo recomendada a dose de 0,1 a 0,4 mg/kg por via sucutânea, 2 a 4 vezes/dia. Para equinos e bovinos, a dose de butorfanol recomendada é de 0,01 a 0,1 mg/kg, por via intravenosa ou intramuscular.

Antitussígenos não narcóticos

O dextrometorfano (Benalet TSC®, Bisoltussin®, Trimedal Tosse®), também encontrado em associações (Dibendril®, Silencium®, Xarope 44E®)* é um opioide sintético não narcótico. A atividade antitussígena deste medicamento é 15 a 20 vezes menor que a do butorfanol e igual à da codeína; no entanto, ao contrário deste último opioide, o dextrometorfano não produz depressão respiratória, efeito analgésico, tontura, narcose ou irritação no trato gastrintestinal. Além disso, não induz dependência. Em seres humanos, é o antitussígeno mais utilizado e seguro que se conhece atualmente. Por outro lado, poucas são as informações sobre o uso do dextrometorfano nas diferentes espécies de animais domésticos; para cães e gatos, preconiza-se a administração deste antitussígeno na dose de 2 mg/kg, até 4 vezes/dia por via oral.

Em geral, este medicamento é administrado por via oral; entretanto, poderá também ser prescrito para administração por via parenteral.

Entre os efeitos colaterais descritos em seres humanos, citam-se ligeira sonolência, tontura, gastralgia e reações cutâneas alérgicas. Em doses elevadas poderá causar depressão respiratória.

BRONCODILATADORES

Os broncodilatadores têm amplo uso em Medicina, preferencialmente no tratamento da fase inicial da asma brônquica. Estes medicamentos são também, com frequência, usados em Medicina Veterinária, para evitar o aparecimento da broncoconstrição, que é parte de uma complexa série de eventos que iniciam a tosse.

Os broncodilatadores são divididos em três grupos: os agonistas **beta-adrenérgicos**; as **metilxantinas**, principalmente a teofilina; e os **anticolinérgicos**, como a atropina e o glicopirrolato.

Agonistas beta-adrenérgicos

O mecanismo de ação dos agonistas beta-adrenérgicos é discutido detalhadamente no *Capítulo 7*. O uso destes medicamentos em afecções no sistema respiratório se deve basicamente ao efeito broncodilatador, que se faz por ação direta nos receptores beta-adrenérgicos do músculo liso do brônquio; inibição da liberação de serotonina e histamina pelos mastócitos e de um dos principais mediadores da inflamação, o TNF-α, liberado pelos monócitos; também estimulam os cílios e reduzem a viscosidade do muco.

Embora os agonistas alfa e beta-adrenérgicos, como a epinefrina, ou os agonistas mistos β_1 e β_2-adrenérgicos, como a isoprenalina e a orciprenalina, possam ser usados para obter broncodilatação, deve-se escolher preferencialmente aqueles com ação direta em receptores β_2, uma vez que estes últimos agonistas são livres de efeitos estimulantes cardíacos.

Dentre os agonistas β_2 existentes, o salbutamol, também conhecido como albutamol, pode ser encontrado no comércio como princípio ativo único (Aerotide®, Aerojet®, Aerogold®, Aerolin®, Aerotrat®, Bronconal®, Sulfato de salbutamol – genéricos), ou em associações (Aeroflux Edulito®, Beclotamol®, Clenil Compositum A®, Combivent®),* a terbutalina, como princípio ativo único (Adrenyl®, Bricanyl®, Terbutil®), ou em associações com a guaifenesina (Bricanyl®, Expectalina®, Terbutoss® e sulfato de terbutalina + guaifenesina – genéricos) e o clembuterol (Pulmonil®vet, Ventipulmin® vet – disponível no Brasil apenas para uso em equinos), principalmente empregado na clínica de equinos, são os mais utilizados em Medicina Veterinária.

A dose de terbutalina preconizada para cães é de 2,5 mg/dia, por via oral ou subcutânea; para gatos utiliza-se a dose de 1,25 mg/12 h, por via oral. Em equinos, a dose de terbutalina recomendada é de 0,02 a 0,06 mg/kg/12 h, por via intravenosa.

Em relação ao salbutamol, recomenda-se, para cães, a dose de 0,02 a 0,04 mg/kg, 1 a 3 vezes/dia, por via oral, e, para equinos, 8 µg (microgramas), 2 vezes/dia, por via oral, ou 2 a 3 µg, por meio de inalação.

O clembuterol é um agonista β_2-adrenérgico de longa duração, sendo amplamente empregado na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), atualmente denominada obstrução aérea recorrente (RAO, *recurrent airway obstruction*), em alergias crônicas, na bronquite e na influenza, em equinos. A dose de clembuterol indicada para equinos é de 0,8 µg/kg/dia, durante 10 dias, por via intravenosa ou oral. Em relação ao uso crônico deste medicamento, trabalhos recentes verificam que em equinos pode produzir vários efeitos adversos, tais como queda de *performance* aeróbica, impacto negativo na *performance* cardíaca, hipertrofia cardíaca. Além disto, em ratos, verificou-se que o uso prolongado do clembuterol pode causar morte súbita. O uso de clembuterol em animais de produção não é permitido em muitos países, já que há relatos de diversos efeitos adversos em seres humanos que ingeriram alimentos com resíduos deste agonista β_2-adrenérgico. Existem outros agonistas de receptores β_2-adrenérgicos, como bambuterol, salmeterol e formoterol; no entanto, até o momento não existem dados disponíveis quanto ao uso destes medicamentos na clínica veterinária.

Embora estes agonistas β_2-adrenérgicos sejam praticamente desprovidos de efeitos tóxicos, em doses terapêuticas, podem-se observar tremores e alteração da pressão arterial, uma vez que os receptores β_2-adrenérgicos são encontrados não só na árvore respiratória, mas também no músculo liso da vasculatura. Além

disso, deve-se lembrar que, devido aos efeitos relaxantes na musculatura uterina, estes medicamentos não deverão ser utilizados em fêmeas em fase de parição (o efeito tocolítico dos agonistas β_2-adrenérgicos é descrito no *Capítulo 31*).

Metilxantinas

Existem três metilxantinas de ocorrência natural, farmacologicamente ativas: **teofilina**, **teobromina** e a **cafeína**. Destas, a mais utilizada com finalidade broncodilatadora é a teofilina, que normalmente é associada à etilenodiamina, um bloqueador de receptor histaminérgico H_1, sendo o produto conhecido como **aminofilina** (IVB aminofilina®, Lapefe®, Aminocris®, Aminofil®, Aminofilon®, Aminofinil®, Aminogel®, Aminoima®, Aminolex®, Aminoliv®, Aminosantisa®, Aminotil®,Aminotrat®, Asmafen®, Asmodrin®, Hyfilina®, Eufilin®, aminofilina – genéricos).

As metilxantinas promovem a broncodilatação pela inibição competitiva da fosfodiesterase nucleotídio-cíclica, enzima que catalisa a conversão de 3′5′-adenosina monofosfato cíclico (cAMP) a adenosina monofosfato (5′-AMP). Esta inibição resulta em aumento da concentração de 3′5′-cAMP, que estimula uma proteinoquinase, e esta, por sua vez, fosforila (inibindo) uma enzima denominada quinase da cadeia leve da miosina, a qual promove a contração da musculatura lisa. Por outro lado, atualmente há controvérsias sobre este mecanismo de ação, uma vez que existem alguns trabalhos mostrando que as concentrações de metilxantina necessárias para inibir a enzima isolada ultrapassam a faixa terapêutica. Como a fosfodiesterase apresenta diferentes isoenzimas, em distintos locais, uma das propostas seria de que as xantinas (teofilina) inibiriam determinada isoenzima e não todas elas. Propõe-se, ainda, que as metilxantinas seriam antagonistas competitivas da adenosina; entretanto, este mecanismo não explicaria por que a emprofilina, um derivado xantínico, não possuindo efeito antagonista em receptores de adenosina, é um potente broncodilatador. Sugere-se, ainda, que a teofilina possa atuar alterando o transporte intracelular de cálcio; entretanto, são poucas as evidências sobre este mecanismo de ação. A grande vantagem terapêutica da teofilina sobre os outros broncodilatadores seria de que esta metilxantina promoveria aumento na força de músculos respiratórios e, com isto, o decréscimo do trabalho associado à respiração.

A dose de teofilina (Codrinan®, Drylina®, Filinasma®, Talofina®, Teolong®, Teo-Bras®, Teobronc®, Teofilab®, Teosin®, teofilina – genéricos) indicada para cães é de 6 a 11 mg/kg, a cada 8 a 12 h, por via oral ou intravenosa (em situações de emergência). Para gatos, recomenda-se administrar 4 mg/kg, a cada 8 a 12 h, por via oral; se a administração for por via intravenosa, preconiza-se a dose de 0,1 mg/kg. Para equinos, em situações de emergência (p. ex., edema pulmonar), deve-se administrar a teofilina por via intravenosa na dose de 2 a 7 mg/kg, diluída em solução salina (100 mℓ), por um período de 30 min; em outras situações, recomenda-se a dose de 11 mg/kg, por via oral, a cada 8 a 12 h. A teofilina pode também ser encontrada em associações com sulfato de efedrina (Franol®) ou com sulfato de efedrina e cloridrato de hidroxizina (Marax®).

Deve ser sempre revista e ajustada a administração de teofilina, uma vez que, mesmo em seres humanos, há ampla variação individual na meia-vida plasmática; além disto, fatores como, por exemplo, dietas, doenças e interação com outros medicamentos podem alterar sua excreção.

São vários os efeitos adversos associados à teofilina, como excitação do SNC (como insônia e tremores), alterações no trato gastrintestinal (em geral, vômito), também estimulação cardíaca e aumento da diurese. Ressalta-se que a teofilina tem um índice terapêutico baixo; portanto, a dose deve ser determinada com muito cuidado para que não haja o aparecimento dos efeitos tóxicos. Especialmente em equinos, a teofilina apresenta estreito índice terapêutico e é considerada menos eficiente que os medicamentosβ-agonistas. Para bovinos, a dose recomendada é de 20 mg/kg, a cada 12 h; no entanto, estudos mostram que a teofilina em bovinos apresenta pequeno efeito broncodilatador.

ANTICOLINÉRGICOS

A principal inervação do músculo liso brônquico se faz pelo sistema nervoso autônomo parassimpático, produzindo a broncoconstrição. O uso de medicamentos anticolinérgicos tem por finalidade antagonizar este efeito, produzindo a broncodilatação (para detalhes sobre o mecanismo de ação anticolinérgico destes

medicamentos, ver *Capítulo 6*).

A atropina, um alcaloide extraído da *Atropa belladona*, foi, por muito tempo, o principal medicamento utilizado com a finalidade de produzir a broncodilatação; entretanto, devido aos diversos efeitos indesejáveis que este alcaloide produz, como taquicardia, midríase e depressão do SNC, limitou-se seu uso por via sistêmica; contudo, a atropina pode ser administrada também por aerossol, reduzindo a incidência destes efeitos indesejáveis.

Outro medicamento anticolinérgico é o glicopirrolato (não existe produto comercial no Brasil), um composto de amônio quaternário. O glicopirrolato apresenta pequena capacidade de atravessar a barreira hematencefálica; portanto, diferentemente do que ocorre com a atropina, não são observados efeitos no nível do SNC. O glicopirrolato também não atravessa a barreira placentária. Este medicamento vem sendo particularmente empregado na clínica de equinos, no tratamento da doença pulmonar crônica obstrutiva. Nesta espécie animal, a dose utilizada é de 2 a 3 µg, a cada 8 a 12 h, por via intramuscular. Entretanto, maiores informações são necessárias para que se possa utilizar com segurança e eficácia o glicopirrolato nas diferentes espécies animais, inclusive na equina.

O ipratrópio, que pode ser encontrado como princípio ativo único (Aerodivent®, Ares®, Asmaliv®, Atrovent®, Bromovent®, Broncovent®, Iprabon®, Ipraflux®, Ipraneo®, Iprat®, Alvent®, Brometo de Ipratróprio – genéricos), ou associado (Conbivent®: brometo de ipratróprio + salbutamol), também um anticolinérgico, derivado amônio quaternário, vem sendo amplamente utilizado em humanos, principalmente no tratamento da asma; porém, em Medicina Veterinária, seu uso é restrito para equinos, sendo preconizada a dose de 2 a 3 µg/kg, por inalação. O efeito máximo é observado apenas 30 min após a administração; no entanto, tem duração de 3 a 5 h.

Sabe-se que, no nível do sistema respiratório, existem três tipos de receptores muscarínicos. Assim, enquanto os receptores M_3 liberam acetilcolina, os receptores M_2 bloqueiam esta liberação; portanto, medicamentos anticolinérgicos não muito seletivos, como a atropina e o ipratrópio, podem, em algumas situações, potencializar a liberação de acetilcolina por bloquearem os receptores M_2. O tiotrópio (Spiriva Respimat®) apresenta também características semelhantes às do ipratrópio, sendo também aplicado por inalação; no entanto, tem duração de efeitos mais longa. Os estudos relativos a este medicamento incluíram apenas em seres humanos, não existindo avaliação do uso do tiotrópio em animais.

DESCONGESTIONANTES

Os descongestionantes são usados no tratamento sintomático das rinites e das sinusites alérgicas ou virais. Os principais medicamentos utilizados como descongestionantes são os anti-histamínicos e os agonistas de receptores α_1-adrenérgicos.

Anti-histamínicos

Considerando-se que a histamina tem importante papel na etiologia da broncoconstrição e, consequentemente, da tosse, justifica-se o amplo uso de anti-histamínicos (antagonistas de receptores H_1) como auxiliares no tratamento de diversas afecções do sistema respiratório (para detalhes sobre o mecanismo de ação dos anti-histamínicos, ver *Capítulo 18*). Além disto, os anti-histamínicos apresentam efeitos parassimpatolítico (efeito semelhante ao da atropina, diminuindo as secreções) e anestésico local, os quais contribuem sobremaneira para o bem-estar do paciente.

Os antagonistas de receptores H_1 comumente utilizados como descongestionantes são dimenidrinato (Agasten®), clorfeniramina (Polaramine®), hidroxizina (Hixizine®) edifenidramina – que normalmente vem associada,* mas que pode também ser encontrada sem associação (Benadryl®, cloridrato de difenidramina – genérico) –, sendo utilizados na clínica de equinos e, particularmente, na clínica de cães e gatos. Têm sido ainda empregados, para tal finalidade, os anti-histamínicos denominados de segunda geração: cetirizina (Cetrizin®, Zyrtec®, cloridrato de cetirizina – genérico) e loratadina (Atinac®, Claritin® e loratadina – genérico). O Quadro 26.1 apresenta a posologia destes antagonistas de receptores H_1 para os animais de companhia, com finalidade descongestionante.

Agonistas α_1-adrenérgicos

Os agonistas α_1-adrenérgicos causam vasoconstrição, promovendo, consequentemente, a redução do fluido exsudato. Os principais medicamentos utilizados com esta finalidade são a efedrina (Abbot Efedrina®, Efedrin®, Hosphedrin®, Unifedrine®, sulfato de efedrina – genérico), que também pode ser encontrada em associação (Franol®, Marax®) †, e a pseudoefedrina ‡ Devido aos vários efeitos produzidos quando da administração sistêmica, como estimulação do SNC, hipertensão, alterações cardíacas, alteração na drenagem do humor aquoso e retenção urinária, recomenda-se que a utilização destes descongestionantes seja realizada, sempre que possível, por via tópica (*spray* nasal).

A dose de efedrina indicada como descongestionante, quando administrada por via sistêmica (oral ou intramuscular), para cães é de 5 a 15 mg (dose total) e, para gatos, de 0,44 mg/kg, a cada 6 h.

OUTROS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE AFECÇÕES DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

Cromoglicato de sódio

O cromoglicato de sódio (Cromocato®, Cromolyn®, Intal®) é um medicamento sintético usado em profilaxia e controle da asma brônquica em humanos, sendo administrado por meio de inalação. Este medicamento não é um broncodilatador nem tampouco apresenta atividade anti-inflamatória. Antigamente, acreditava-se que seu mecanismo de ação seria devido à inibição da liberação de histamina, leucotrienos e outras substâncias dos mastócitos que causam reações de hipersensibilidade, interferindo no transporte de cálcio através das membranas dos mastócitos; no entanto, estudos utilizando medicamentos com potência igual ou superior à do cromoglicato na estabilização da membrana domastócito verificaram que estas substâncias não promoviam nenhum efeito antiasmático. Portanto, até o momento não se sabe exatamente qual seria o mecanismo de ação deste medicamento. Recentemente, tem sido sugerido que o cromoglicato de sódio atuaria deprimindo os reflexos neuronais deflagrados pelos receptores irritantes, além de inibir a liberação de citocinas produzidas por células T.

QUADRO 26.1 Intensidade dos efeitos adversos observados com o uso de anti-histamínicos H_1.

Anti-histamínico	Dose	Frequência de administração (h)
Clorfeniramina	4 a 8 mg (máximo de 0,5 mg/kg) 2 mg/animal (gato)	12
Dimenidrinato	4 a 8 mg/kg (cão) 12,5 mg/animal (gato)	8
Difenidramina	2,2 mg/kg (cão) 2 a 4 mg/kg	8 a 12
Hidroxizina	1 a 2 mg/kg (cão) 5 a 10 mg/animal (gato)	6 a 8
Cetirizina	1 mg/kg (cão e gato)	24
Loratadina	0,5 mg/kg (cão)	24

O cromoglicato de sódio é efetivo somente quando usado profilaticamente, não sendo muito eficaz quando já há estabelecimento da doença. Este medicamento é muito pouco absorvido por via sistêmica (ao redor de 2%);

além disto, o cromoglicato de sódio é rapidamente excretado não biotransformado. A administração deste medicamento se faz por meio de inalação (aerossol).

Quanto aos efeitos colaterais, devido às características de sua farmacocinética e à forma de administração (tópico), o cromoglicato é destituído de efeitos sistêmicos indesejáveis, sendo também raramente relatada irritação nas vias respiratórias superiores.

Existem poucos estudos relativos ao uso clínico do cromoglicato de sódio em Medicina Veterinária. Vem sendo usado em equinos com histórico de doença pulmonar obstrutiva crônica, mas ainda são poucos os dados disponíveis para avaliar o sucesso deste tratamento.

Anti-inflamatórios

Os anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais são utilizados com a finalidade de reduzir o edema de mucosa nos brônquios e bronquíolos; além disso, por meio de inibição de alguns efeitos dos mediadores da inflamação, como os das prostaglandinas, que produzem broncoconstrição, podem promover o alívio da tosse.

O mecanismo de ação desses medicamentos e seus usos e efeitos colaterais são descritos detalhadamente nos *Capítulos 20* e *21*.

Antagonistas do receptor de cisteinil-leucotrienos

Tanto o montelucaste (Amisped®, Bronsecur®, Kotrar®, Montelair®, Monalti®, Monty®, Multiler®, Piemont®, Singulair®, Uniair®, Viatine®, Zylcas®, montelucaste de sódio – genéricos)quanto o zafirlucaste (Accolate®, Zafir®) vêm sendo utilizados em Medicina Humana para o tratamento da asma. Em Veterinária, estes antagonistas de receptores de leucotrienos (LTC_4, LTD_4 e LTE_4) são usados basicamente na asma felina; portanto, a experiência do uso deste medicamento nas diferentes espécies animais é, ainda, muito limitada. A dose indicada de montelucaste para felinos e cães é de 0,5 a 1 mg/kg, por via oral, a cada 24 h; enquanto a de zafirlucaste é de 1 a 2 mg/kg, por via oral, a cada 12 a 24 h. Como seu uso em animais domésticos é incipiente, não foram relatados efeitos colaterais significativos relacionados ao seu uso.

Inibidores da lipo-oxigenase

O zileuton (não há produto comercializado no Brasil) é um medicamento oral, que vem sendo utilizado em humanos no tratamento da asma. Seu mecanismo de ação se faz por meio do bloqueio da enzima 5-lipo-oxigenase, inibindo, consequentemente, os leucotrienos (ver *Capítulo 20*). Como o zileuton inibe a 5-lipo-oxigenase, consequentemente irá promover a inibição não somente dos leucotrienos LTC_4, LTD_4 e LTE_4, mas também de LTB_4, tendo, por isto, mais ampla ação do que os antagonistas de receptor cisteinil-leucotrienos. Ainda não existem estudos verificando a eficácia do zileuton em afecções do sistema respiratório em animais. Em alguns estudos experimentais, utilizando-se cães, foi empregada a mesma dose de zileuton que aquela administrada nos seres humanos (600 mg).

ESTIMULANTES RESPIRATÓRIOS

Os estimulantes respiratórios são usados na clínica veterinária basicamente na reversão da depressão respiratória central causada por agentes depressores do SNC, como os barbitúricos e outros anestésicos gerais. Esses medicamentos também são empregados com o objetivo de antagonizar os efeitos depressores da xilazina, da acepromazina e de barbitúricos de curta duração em cães.

Os estimulantes empregados com estas finalidades são aqueles denominados de estimulantes bulbares, haja vista que suas ações estimulantes se fazem nos centros bulbares, em particular no centro respiratório e, em segunda instância, no centro vasomotor, causando exagerada excitabilidade reflexa, e em doses maiores, convulsões. Estes medicamentos são também denominados de **analépticos**. Embora nesta categoria existam várias substâncias, como o doxapram, a niquetamida, o amifenazol, o etamivam, a picrotoxina e o pentilenotetrazol, clinicamente, somente o doxapram vem sendo usado como estimulante respiratório, pois outros medicamentos podem apresentar pequena margem de segurança ou não serem tão eficazes na reversão

da depressão respiratória.

Doxapram

O doxapram (Dopram-V®, Viviram-V® – produtos veterinários) tem ação estimulante em quimiorreceptores das regiões carotídea e aórtica cujo estímulo é levado, via nervo do seio carotídeo, um ramo do nervo glossofaríngeo, ao SNC. Além disso, também pode estimular diretamente o centro respiratório bulbar. Algumas pesquisas mostram que o efeito estimulante do doxapram no corpo carotídeo ocorre por um mecanismo diferente da hipoxia, ainda não determinado. Na espécie humana, este medicamento estimula somente a ventilação por ação quimiorreceptora periférica. Quando usado em altas doses pode haver também estimulação de outras áreas do SNC.

O doxapram estimula a atividade respiratória no período pós-anestésico ou de recuperação da anestesia. É um excelente agente analéptico e pode ser usado em associação com outros medicamentos analépticos para melhorar a atividade respiratória. Seus efeitos estimulantes respiratórios e cardiovasculares ocorrem após circulação completa do agente no organismo, causando aumento no volume minuto respiratório corrente e na frequência respiratória; a melhora na ventilação pulmonar reflete-se por alterações no equilíbrio acidobásico do organismo, bem como na tensão de oxigênio do sangue arterial. O doxapram tem curto período de ação no SNC quando administrado por via intravenosa. Simultaneamente aos seus efeitos respiratórios, o doxapram pode também produzir um efeito hipotensor arterial de curta duração, talvez por ativação do sistema nervoso simpático.

As doses terapêuticas nas diferentes espécies animais devem ser repetidas a cada 15 a 20 min. As doses mais baixas referem-se ao uso clínico do doxapram nas depressões causadas por anestésicos inalatórios.

Efeitos colaterais. O uso de doxapram pode causar náuseas, tosse e agitação. Este agente potencializa também a toxicidade hepática do paracetamol. Em neonatos com isquemia cerebral, o doxapram piora a lesão da substância branca.

Posologia. Cães e gatos: 5,5 a 11 mg/kg, por via intravenosa; cães neonatos: 1 a 5 mg (dose total – SC ou SL); gatos neonatos: 1 a 2 mg (dose total – SC ou SL); equinos: 0,5 a 1 mg/kg, por via intravenosa; suínos: 5 a 10 mg/kg, por via intravenosa; e bovinos: 0,46 a 0,6 mg/kg, por via intravenosa.

BIBLIOGRAFIA

Allen, D.G.; Dowling, P.M.; Smith, D.A. *Handbook of veterinary drugs*. J.B. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Beech, J. Drug therapy of respiratory disorders. *Vet Clin N Am* (*Equine Practice)*, v. 3, p. 59-80, 1987.

Beech, J. *Equine respiratory disorders*. New York: Lea & Fibeger; 1991.

Call, R.S. Drugs used in asthma and obstructive lung disease. In*:* Brody, T.M; Minerman, K.P., Neu, H.C. (eds.). *Human pharmacology: molecular to clinical*. 2. ed. St. Louis: Mosby; 1994.

Cavanaugh, R.L. Antitussive properties of butorphanol. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, v. 220, p. 258-259, 1976.

Cazzola, M; Matera, M.G. Emerging inhaled bronchodilators: an update. *Eur Respir J*, v. 34, p. 757-769, 2009.

Derksen, F.J.; Scott, J.S.; Slocombe, R.F. Effect of clenbuterol on histamine induced airway obstruction in ponies. *Am J Vet Res*, v. 48, p. 423-426, 1987.

Dixon, P.M. Respiratory mucociliary clearance in the horse in health and disease, and its pharmaceutical modification. *Vet Rec*, v. 131, p. 229-235, 1992.

Ebadi, M. Pulmonary pharmacolgy. In: *Pharmacology: a review with questions and explanations.* Boston: Little Brown & Co.; 1993.

Erichsen, D.F.; Aviad, A.D.; Schultz, R.H.; Kennedy, T.J. Clinical efficacy and safety of clenbuterol HCl when administered to effect in horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Equine Vet J*, v. 26, p. 331-336, 1994.

Gross, N.J. Iparatropium bromide. *N Engl J Med*, v. 319, p. 486-490, 1988.

Kearnes, F.C; McKeever, K. H. Clenbuterol and horse revisited. *The Veterinary Journal*, v. 182, p. 384-391, 2009.

Korolkovas, A. *Dicionário terapêutico Guanabara* – edição 1994/1995. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994.

Labucs, R. Theophyline derivates in small animal practice. *Aust Vet Pract*, v. 24, p. 162-164, 1994.

Lima, D.R.A. Farmacologia das secreções do aparelho respiratório. Descongestionantes nasais. Expectorantes e mucolíticos.

Béquicos. In: Silva, P (ed.). *Farmacologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1989.

Mandelker, L. Experimental drug therapy for respiratory disorders in dogs and cats. *Vet Clin N Am* (Small Animal Practice), v. 30, p. 1357-1367, 2000.

Murphy, J.R.; McPherson, E.H.; Dixon, P.M. Chronic obstrutive pulmonary disease (COPD): effects of bronchodilatator drugs on normal and affected horses. *Equine Vet J,* v. 12, p. 10-14, 1980.

Pearce, H.G.; Wyburn, R.S.; Goulden, B.E. A clinical evaluation of bisolvon® for the treatment of some equine respiratory diseases. *N Z Vet J,* v. 26, p. 28-30, 1978.

Plumb, D.C. *Veterinary drug handbook*. Blackwell Publishing, White Bear Lake; 2002.

_____

*Associação de iodeto de potássio + guaifenesina.

†Associação de guaifenesina + salbutamol.

‡Associação de guaifenesina + terbutalina.

§Associação dexclorfeniramina + pseudoefedrina + guaifen

*Estas especialidades farmacêuticas contêm a codeína em associações. Belacodid Xarope Expectorante®: fosfato de codeína + citrato de fenetilamina + pentetrazol; Codaten®: codeína + diclofenaco sódico; Codex®, Paco®, Tylex®, Vicodil®: codeína + paracetamol.

*Estas especialidades farmacêuticas contêm o dextrometorfano em associações. Silencium®: dextrometorfano + cloreto de cetilapiridínio; Xarope 44E®: bromidrato de dextrometorfano + guaifenesina; Dibendril®: bromidrato de dextrometorfano + cloridrato de difenidramina + citrato de sódio, cloreto de amônio.

*Estas associações contêm o salbutamol em associações. Aeroflux®, salbutamol + guaifenesina + citrato de sódio; Clenil Compositum A® e Beclotamol®, salbutamol + dipropionato de beclometasona; Combivent®, sulfato de salbutamol + brometo de ipra-trópio.

*Benadryl®: cloridrato de difenidramina + cloreto de amônio + citrato de sódio + mentol; Notuss®: cloridrato de difenidramina + paracetamol + cloridrato de pseudoefedrina, dropropizina); Expectil®: cloridrato de difenidramina + cloreto de amônio + sulfoguaiacolato de potássio; Paratosse®: cloridrato de difeni-dramina + cloreto de amônio + mentol).

†Associação com teofilina.

‡ Associação com loratadina (Claritin – D®, Histadin – D®, Loralerg – D, Loremix – D®); associação com guaifenesina (Dimetapp®); associação com cetirizina (Zyrtec – D®); associação com fexo-fenadina (Allegra – D®).

SEÇÃO 9

Sistema Endócrino

27

Medicamentos Empregados na Reprodução Animal

Nilson Roberti Benites | Pietro Sampaio Baruselli

INTRODUÇÃO

Neste capítulo são apresentados os medicamentos empregados na sincronização do crescimento folicular e na ovulação para transferência de embriões.

A possibilidade de fazer vários animais iniciarem seu ciclo estral no mesmo período (sincronização do ciclo estral) e a de se obter uma quantidade maior de crias de uma mesma fêmea durante a sua vida (transferência de embriões) são de grande interesse econômico para sistemas de produção de animais domésticos, principamente na bovinocultura.

A sincronização do ciclo estral viabiliza a padronização de idade dos recém-nascidos; a programação de manejos e do uso das instalações, uma vez que os produtos encontram-se no mesmo estágio de desenvolvimento; a venda de produtos em uma mesma época do ano; a observação de cio em animais nos regimes extensivo e intensivo; a utilização de protocolos que sincronizam a ovulação e possibilitam o emprego de biotecnologias da reprodução em dia predeterminado, sem a necessidade da detecção de cio; a viabilização da transferência de embriões, já que é possível transferi-los para receptoras que estejam na mesma fase do ciclo estral da doadora. Dessa forma, a capacidade de planejamento e a previsibilidade de resultados dos programas de transferência de embriões otimizam a eficiência do processo, evitando o descarte de embriões ou a necessidade de congelamento em situações em que há maior número de embriões produzidos em relação ao número de receptoras disponíveis.

A transferência de embriões possibilita a obtenção de uma quantidade maior de crias de uma mesma doadora durante sua vida, maior pressão de seleção dentro de uma propriedade devido ao aumento da taxa de reprodução das fêmeas geneticamente superiores; realização de testes genéticos entre meios-irmãos e irmãos completos por aumentar o número de filhos dos mesmos pais; diminuição do período necessário para obter um número suficiente de animais que possibilite a confiabilidade do teste de progênie; aumento na acurácia da seleção das doadoras utilizando marcadores genéticos para seleção genômica; prevenção mais eficiente da maioria das doenças bacterianas ou virais, submetendo o embrião a tratamento *in vitro* antes de sua transferência para a receptora; economia na comercialização de produtos, principalmente em casos de exportação, uma vez que se pode congelar os embriões e assim transportá-los, diminuindo custos.

A sincronização do ciclo estral e a transferência de embriões são técnicas nas quais são utilizados medicamentos que atuam no ciclo estral das fêmeas.

FASES DO CICLO ESTRAL

O ciclo estral é o intervalo entre o início de dois períodos sucessivos de receptividade sexual (estro ou cio) e está dividido nas seguintes fases: pró-estro, estro, metaestro, diestro (Quadro 27.1).

O pró-estro é caracterizado pelo crescimento folicular e pela regressão do corpo lúteo do ciclo anterior. O útero aumenta de tamanho, o endométrio torna-se congesto e edematoso, e observam-se evidências do aumento da atividade secretória de suas glândulas. A mucosa vaginal apresenta-se hiperêmica, o número de células da camada epitelial começa a aumentar, e a camada superficial torna-se queratinizada.

QUADRO 27.1 Ciclo estral nas diversas espécies animais.

Espécie	Ciclo	Pró-estro	Estro	Metaestro e diestro	Ovulação	Duração do corpo lúteo
Égua	19 a 25 dias	3 dias	4 a 8 dias	12 dias	1 a 2 dias antes do fim do estro	15 a 17 dias
Vaca	21 a 22 dias	4 dias	18 a19 h	16 dias	10 a 11 h depois do fim do estro	19 dias
Ovelha	16 a 17 dias	2 a 2,5 dias	30 a 36 h	13 a 14 dias	No fim do estro	14 dias
Cabra	20 a 21 dias	4 dias	20 a 35 h	14 dias	No fim do estro	14 dias
Porca	19 a 20 dias	6 dias	48 a 72 h	12 dias	35 a 45 h do início do estro	13 a 14 dias
Cadela	6 meses	9 a 10 dias	4 a 12 dias	2 meses e meio	2 dias após o pico de LH	2 meses
Gata	4 a 30 dias	1 a 3 dias	6 dias (sem macho) 5 a 7 dias (com macho)	40 dias	29 a 40 h após o coito	40 dias

Durante o pró-estro e o estro ocorre o crescimento folicular na ausência de corpo lúteo funcional, sendo os estrógenos os principais hormônios ovarianos produzidos. Estes dois períodos constituem a fase folicular do ciclo. A Figura 27.1 mostra estas fases; assim, podem-se verificar a fase folicular (estrogênica) com os níveis sanguíneos de estrógeno e LH altos e progesterona baixos e a fase luteínica com níveis sanguíneos de progesterona elevados e de LH e de estrógeno baixos.

O estro é o período de aceitação do macho. As glândulas uterinas, cervicais e vaginais secretam maior quantidade de muco, o epitélio vaginal e o endométrio tornam-se hiperêmicos e congestos e a cérvice apresenta-se relaxada. A ovulação ocorre nesta fase do ciclo em todas as espécies domésticas, com exceção da vaca, na qual este processo ocorre entre 10 e 11 h após o término do estro. Na maioria das espécies domésticas a ovulação é espontânea, com algumas exceções, como a gata e a coelha, as quais necessitam de indução por meio do coito.

O metaestro é a fase que sucede o estro, período entre a ovulação e a formação de um corpo lúteo funcional. As células da granulosa do folículo ovulado dão lugar às células luteínicas, responsáveis pela formação do corpo lúteo. Ocorre redução na quantidade de secreção das glândulas presentes no útero, no cérvice e na vagina.

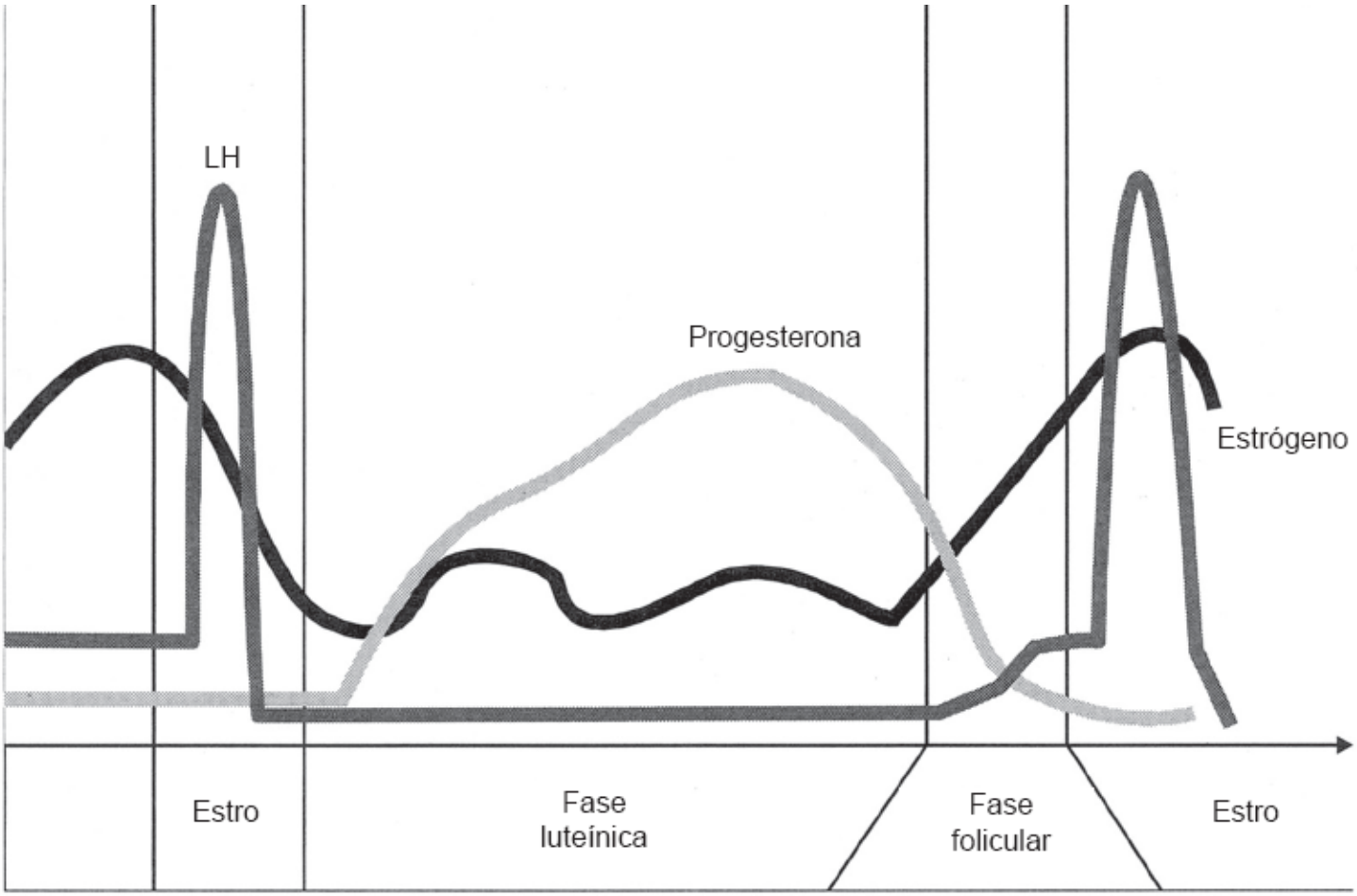
O diestro é o período em que o corpo lúteo formado na fase anterior está produzindo progesterona. As glândulas uterinas sofrem hiperplasia e hipertrofia, a cérvice torna-se contraída, as secreções do trato genital encontram-se reduzidas e viscosas e a mucosa vaginal retoma suas características normais.

O período do ciclo estral no qual há presença de corpo lúteo funcional é denominado fase luteínica.

REGULAÇÃO HORMONAL DO CICLO ESTRAL

A regulação da atividade do ciclo estral é um processo complexo e está, basicamente, sob controle do eixo hipotálamo-adeno-hipófise-ovários.

O hipotálamo produz o GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas). Os hormônios adeno-hipofisários são o FSH (hormônio foliculoestimulante) e o LH (hormônio luteinizante). Os ovários, por sua vez, são responsáveis pela produção de estrógeno e progesterona.



■ **Figura 27.1** Representação esquemática das concentrações plasmáticas dos hormônios durante as fases do ciclo estral de bovino.

Os neurônios hipotalâmicos formam as ligações funcionais entre os sistemas endócrino e nervoso, e assim necessitam estar aptos para receber, decifrar e reagir aos sinais gerados por ambos os sistemas em resposta às alterações nos meios interno e externo. Estes neurônios respondem a sinais humorais, especialmente aos hormônios, atuando por meio de circuitos de *feedback*. Os mecanismos de *feedback* envolvidos no controle do sistema reprodutor são complexos e envolvem uma série de células secretórias. Além disso, dependem da capacidade dos tecidos-alvo em detectar alterações nas concentrações hormonais na circulação e também para induzir reajustamentos apropriados. Assim sendo, o sistema depende de fluxos como modo de comunicação.

Sinais endócrinos são detectados somente por células que possuem receptores específicos aos quais um hormônio particular pode se ligar. Estes receptores podem estar localizados na membrana celular ou no interior da célula, principalmente no núcleo. Os hormônios polipeptídicos como o GnRH, e os hormônios glicoproteicos, como o LH e o FSH, ligam-se a receptores na membrana celular enquanto os esteroides gonadais lipossolúveis podem difundir-se através da membrana celular para reagir com receptores intracelulares (ver adiante). A localização dos receptores específicos determina o mecanismo pelo qual as células-alvo expressam suas respostas características a um hormônio e, por outro lado, os diferentes mecanismos determinam a velocidade na qual ocorre a resposta final. Quando um hormônio gonadal se liga aos seus receptores específicos no núcleo da célula-alvo, inicia-se uma série de reações bioquímicas que levam horas para produzir as proteínas as quais

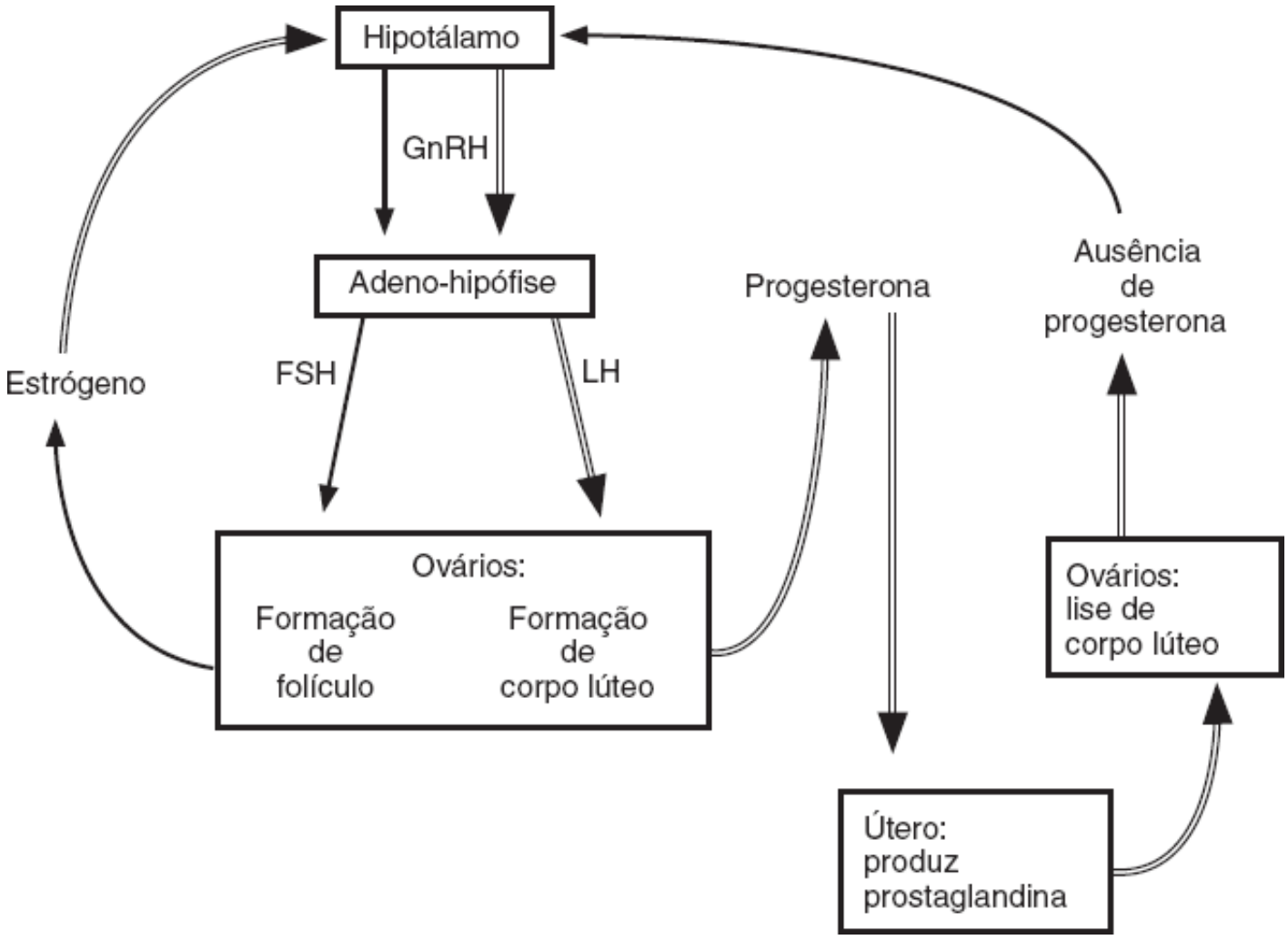
promoverão as respostas características para aquele hormônio. Por sua vez, quando uma gonadotrofina liga-se aos seus receptores na membrana celular, induz uma resposta final muito mais rapidamente porque a cascata de atividade enzimática resultante utiliza enzimas já existentes na célula.

O modo de secreção de hormônios no sistema neuroendócrino é pulsátil e controlado por um gerador de pulsos no hipotálamo. A atividade do gerador de pulsos pode ser modulada por informações nervosas e sinais de *feedback* da eminência média do hipotálamo, glândula hipófise e gônadas. Por outro lado, o gerador de pulsos também assegura que as características dos sinais enviados pela hipófise e gônadas sejam alteradas para promover respostas adequadas dos tecidos-alvo no sistema reprodutor. Desta maneira, o hipotálamo exerce controle em eventos ligados à reprodução como puberdade, estro, gametogênese, gestação, parto e lactação.

O hipotálamo é o responsável pelo controle da liberação de gonadotrofinas da adeno-hipófise, pela ação de substâncias específicas secretadas pelos neurônios hipotalâmicos. Quando um impulso nervoso induz a liberação de GnRH das terminações nervosas, este fator hipotalâmico é transportado pelo sistema porta-hipotálamo-hipófise para as células secretoras da adeno-hipófise, estimulando assim a liberação de gonadotrofinas. O hipotálamo exerce seu controle mediante alterações cíclicas características no padrão da liberação de GnRH, que se refletem nos níveis circulantes de FSH, LH, estrógeno e progesterona (Figura 27.2).

GnRH

Em 1971 a estrutura molecular do GnRH foi determinada como um decapeptídio. Este hormônio liga-se aos receptores de membrana das células da adeno-hipófise ativando a adenilciclase e consequentemente aumentando a formação de AMP cíclico (cAMP) a partir de ATP no interior das células; desta forma estimula o aumento de retenção de cálcio, e ainda estimula a ativação da proteinoquinase C e o aumento da mobilidade do inositol trifosfato (IP_3), resultando em síntese e secreção do LH e/ou FSH.



■ **Figura 27.2** Representação esquemática da produção dos hormônios durante um ciclo estral. A linha simples indica a fase estrogênica e a dupla, a fase progestacional.

Após a administração de GnRH, os níveis máximos de FSH e LH são alcançados por volta de 1 a 2 h e declinam rapidamente, entre 4 e 6 h. Quando da administração de GnRH pela via intravenosa, os picos de LH e FSH são atingidos em 30 min e declinam em 2 h.

Os efeitos do GnRH na liberação de LH/FSH dependem da dose e da via de administração; do estágio do ciclo estral em que o animal se encontra e da frequência das aplicações.

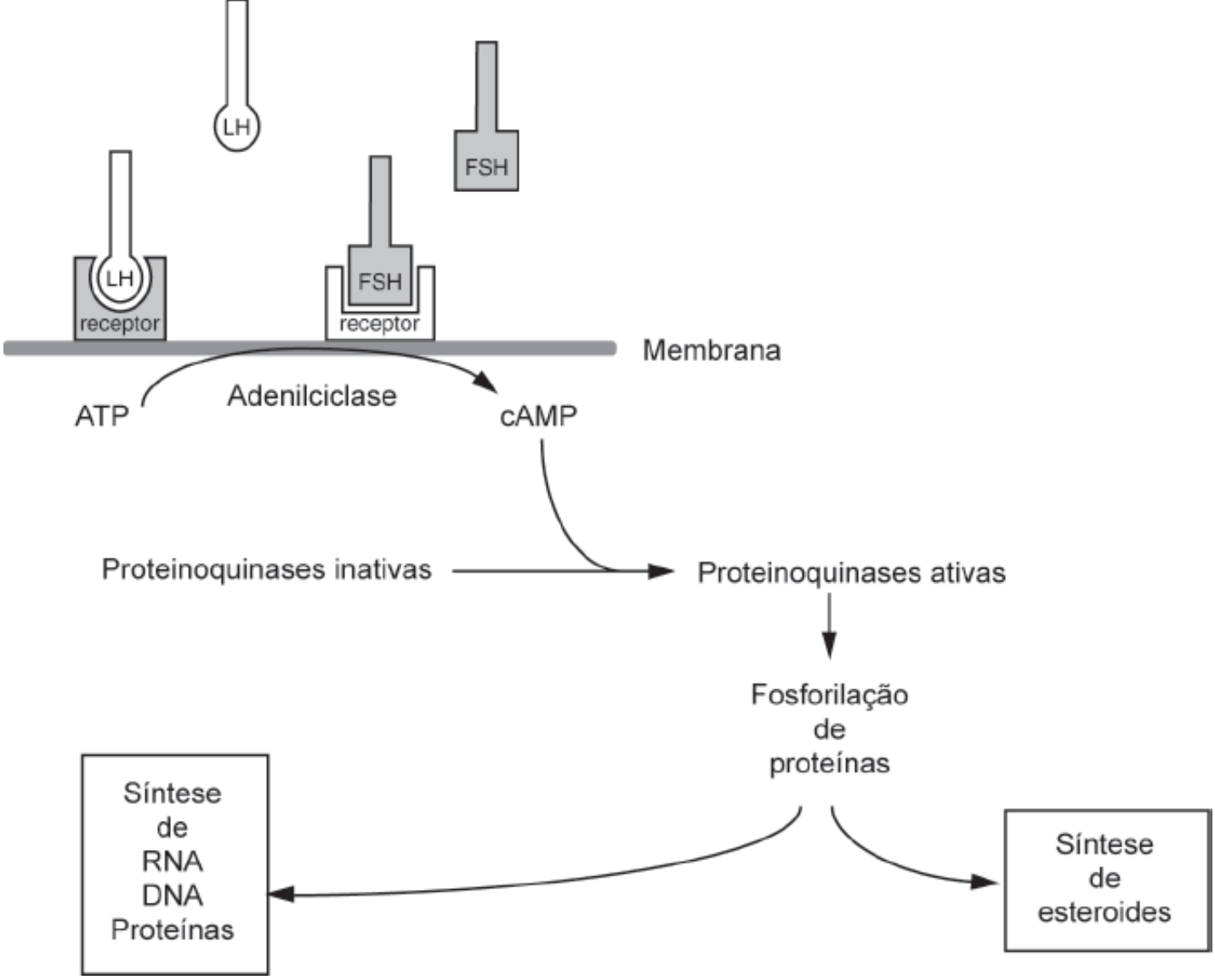
A presença de estrógenos aumenta a capacidade do GnRH em liberar LH/FSH, enquanto a progesterona diminui esta capacidade.

O GnRH apresenta meia-vida de 7 a 12 min e é rapidamente metabolizado por uma peptidase da hipófise anterior.

Numerosos análogos de GnRH têm sido sintetizados quimicamente, podendo causar aumento de sua atividade (GnRH agonista) ou redução da mesma (GnRH antagonista).

Em bovinos, uma única dose de 100 µg de gonadorrelina (Profertil®, Relisorm-L®), um análogo de GnRH, durante a fase folicular do ciclo estral, estimula a ovulação depois de 24 a 48 h da administração. Esta substância pode ser diluída em solução salina e aplicada pelas vias intravenosa, intramuscular ou subcutânea.

Em Medicina Veterinária, os principais usos deste hormônio relacionados com sincronização de cio e transferência de embriões são para indução da ovulação. Em éguas, durante o cio, é usado para produzir ovulação e diminuição do período estral, podendo ser administrado no quinto dia após a aplicação de prostaglandina ou entre o terceiro e quarto dias do cio; em bovinos, os análogos do GnRH podem ser utilizados no momento da inseminação, para aumentar a taxa de ovulação sincronizada e, consequentemente, os índices de concepção.



■ **Figura 27.3** Mecanismo de ação das gonadotrofinas adeno-hipofisárias.

LH E FSH

O LH e o FSH são glicoproteínas de 28 a 32 kDa constituídas de 15 a 25% por carboidratos. Estas glicoproteínas são secretadas pelas células gonadotróficas da adeno-hipófise. São constituídas por duas subunidades de polipeptídios (α e β) com a presença de ácido siálico em pontos específicos de cada subunidade.

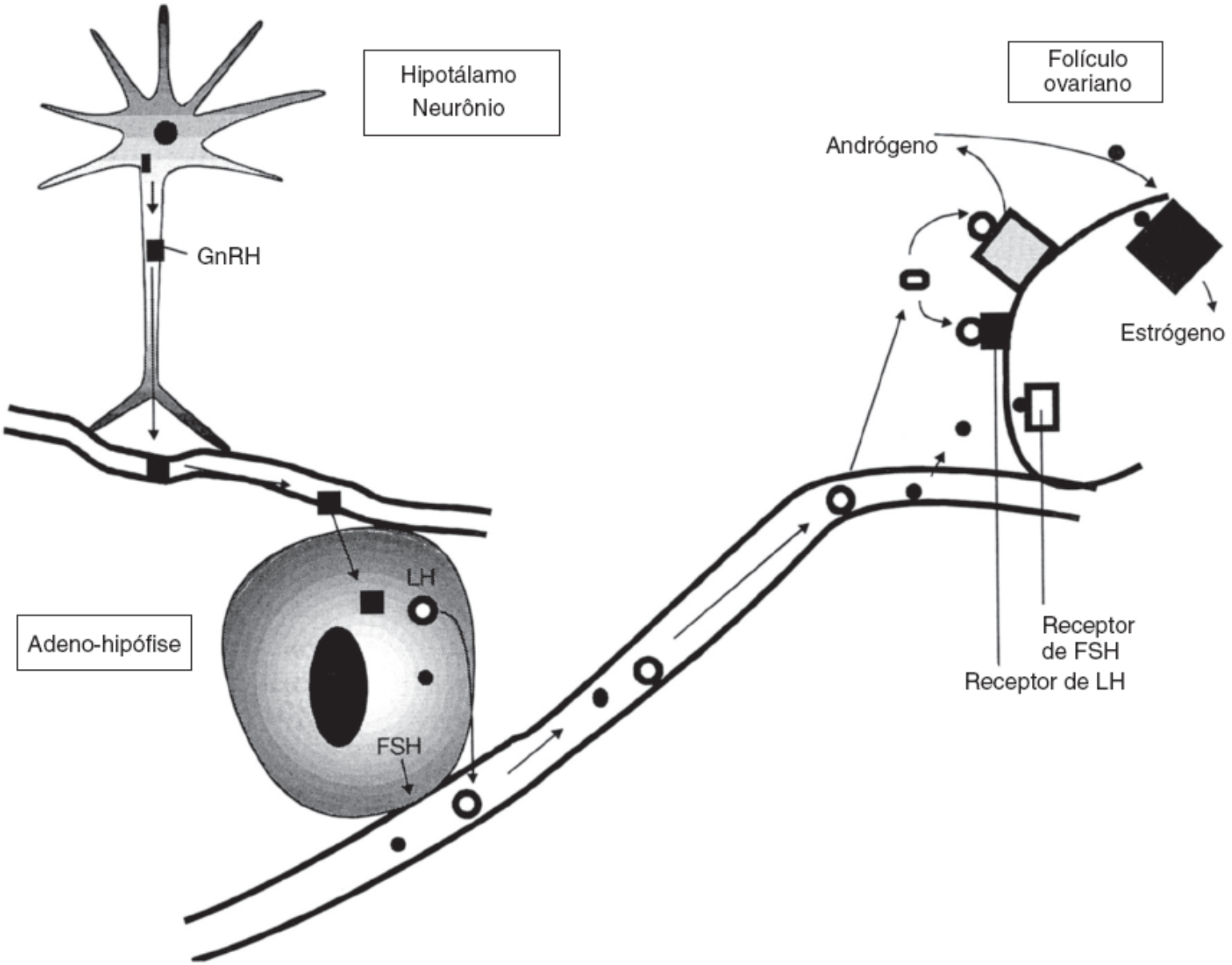
As cadeias α e β são ligadas por uma ponte dissulfeto não covalente, por onde podem ser separadas. A subunidade α do LH e do FSH possui a mesma composição química entres as diferentes espécies animais. A subunidade β apresenta composição diferente e determina a atividade biológica. Ambas as subunidades são necessárias para que os hormônios exerçam sua atividade biológica.

A gonadotrofina coriônica equina (eCG) é um hormônio glicoproteico produzido pelas células trofoblásticas presentes nos cálices endometriais de éguas prenhes. A eCG apresenta duas subunidades, α e β, e tem ação FSH e LH em éguas e em outras espécies. Diferentemente do FSH e LH (ação biológica por 12 h), eCG apresenta meia-vida longa devido ao seu alto peso molecular e à presença de ácido siálico na molécula, podendo manter sua ação biológica por até 3 dias.

As gonadotrofinas ligam-se a receptores específicos das células-alvo e, por meio da adenilciclase, ocorre a síntese de cAMP a partir do ATP. O cAMP estimula a produção de proteinoquinase, resultando em fosforilação de proteínas, o que apresenta como resposta imediata a produção de esteroides e, posteriormente, síntese de RNA, DNA e proteínas (Figura 27.3).

O folículo em crescimento no ovário contém duas populações de células secretoras de esteroides, as células da teca interna e as células da granulosa. As células da teca interna apresentam receptores específicos para LH e respondem a esta gonadotrofina por meio da síntese de andrógenos que se difundem para a camada de células da granulosa. Durante os estágios iniciais da foliculogênese, as células da granulosa possuem receptores para FSH, respondendo a esta gonadotrofina mediante conversão de andrógenos tecais a estrógeno (Figura 27.4). À medida que o folículo se desenvolve sob as influências destes hormônios, as células da granulosa aumentam a expressão de receptores para FSH e estrógenos e há um aumento da concentração destes dois hormônios no fluido folicular, juntamente com o aumento da produção de inibinas. Com a elevação da produção de estrógeno e inibina ocorre *feedback* negativo, diminuindo a liberação de FSH. Nesse estágio de crescimento ocorre a divergência folicular e o folículo dominante adquire receptores para LH. Os folículos subordinados (FSH-dependentes) entram em atresia pela diminuição dos níveis circulantes de FSH. O estrógeno folicular ganha acesso à circulação sistêmica e, eventualmente, alcança concentrações suficientemente altas para constituir a onda de estrógeno que exerce o *feedback* positivo no eixo hipotálamo-hipófise, aumentando a liberação de LH e estimulando o crescimento do folículo dominante. A frequência de pulsos geradores de GnRH aumenta, a sensibilidade da adeno-hipofise ao GnRH é elevada e há a liberação de uma onda pré-ovulatória de LH. A resposta do folículo ao LH é morfológica (ovulação, formação do corpo lúteo) e secretória (produção de progesterona).

A alteração de *feedback* negativo por progesterona e estrógeno para *feedback* positivo por estrógeno é o evento hormonal crucial responsável pela ovulação.



■ **Figura 27.4** Mecanismo endócrino da esteroidogênese.

PROGESTERONA

Após a ovulação, as células da granulosa e da teca interna se diferenciam em células luteínicas que secretam progesterona. Histologicamente, o corpo lúteo maduro é constituído por duas populações morfologicamente distintas de células parenquimatosas, células luteínicas pequenas e grandes que diferem nas suas habilidades em responder ao LH e à prostaglandina (PG)$F_{2\alpha}$. Verificou-se ainda que a maior parte da progesterona é secretada pelas células luteínicas grandes.

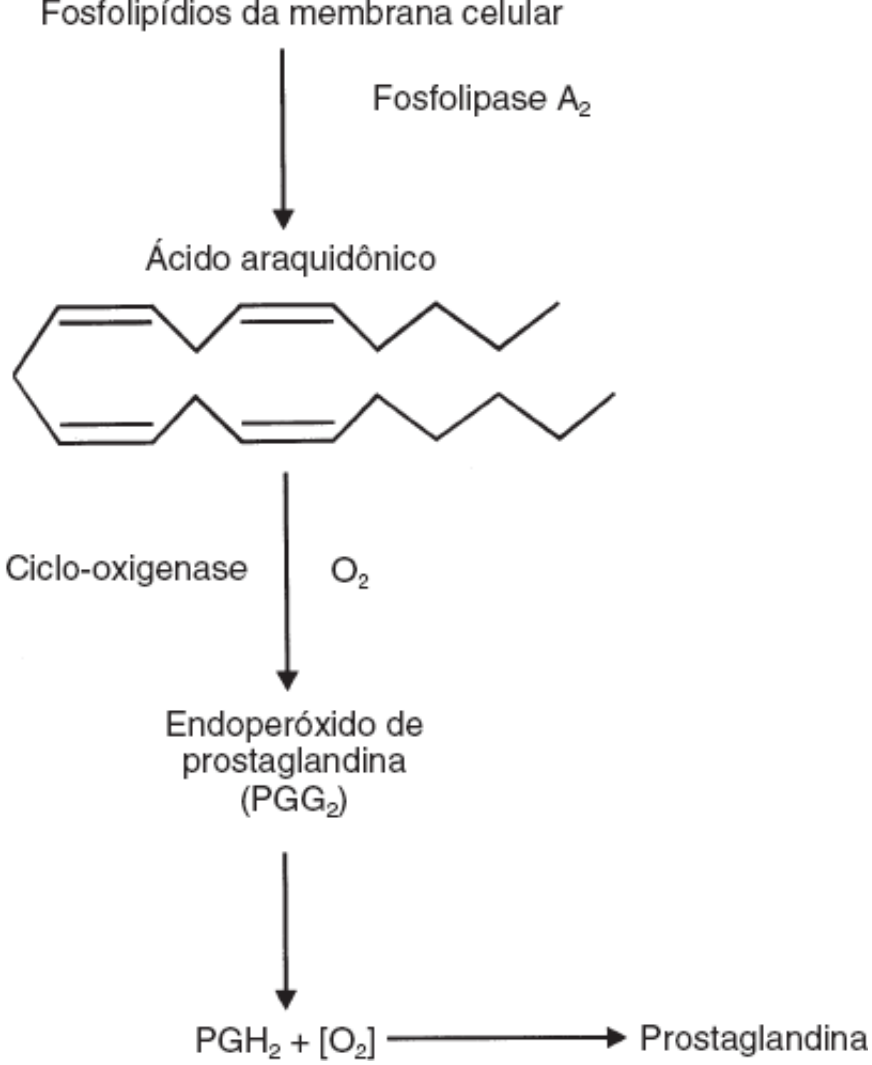
A progesterona é o hormônio responsável pela manutenção da gestação, e quando caem os níveis sanguíneos desta substância em uma fêmea gestante, há o reinício do ciclo e o animal entra em fase estrogênica, ocorrendo contrações da musculatura uterina e expulsão do feto. Atualmente, utiliza-se este composto para sincronização do ciclo estral com o objetivo de aumentar seu nível sanguíneo e, posteriormente, diminuí-lo para que ocorra uma fase estrogênica. Quando este fato ocorre em fêmea não gestante, observa-se a manifestação de cio após o tratamento.

A progesterona é sintetizada no ovário pelo tecido luteínico e pela placenta e atua no miométrio mantendo seu tônus relaxado, estimula liberação de secreções endometriais, bloqueia o comportamento característico do estro (produzido pelos efeitos dos estrógenos) e, em geral, mantém a gestação. A progesterona atua sinergicamente com os estrógenos promovendo aumento da glândula mamária. É metabolizada no fígado e seus metabólitos são excretados na bile.

PROSTAGLANDINA

As prostaglandinas são sintetizadas no próprio organismo a partir dos fosfolipídios da membrana celular que, ao sofrerem a ação da fosfolipase A_2, produzem o ácido araquidônico, o qual, por sua vez, forma o endoperóxido de prostaglandina (PGG_2) quando em presença da ciclo-oxigenase e do oxigênio. A liberação de um radical livre do PGG_2 permite a formação da PGH_2 que irá formar as prostaglandinas, que são ácidos graxos insaturados, estruturalmente constituídos por um anel ciclopentano com duas cadeias alifáticas paralelas (Figura 27.5). Mais detalhes sobre a síntese das prostaglandinas são vistos no *Capítulo 20*.

A $PGF_{2\alpha}$ é formada no endométrio e deixa o útero através da veia uterina, sendo em sua maior parte transportada pelo sangue venoso aos pulmões, onde é rapidamente degradada em metabólitos inativos (PGFM). Entretanto, parte é carreada diretamente do útero ao ovário adjacente por intermédio de um mecanismo de contracorrente que transfere o agente luteolítico da veia uterina à artéria ovariana. A $PGF_{2\alpha}$ é liberada pelas células endometriais do útero através de pulsos. Existem evidências da necessidade de um pulso de $PGF_{2\alpha}$ com duração de 1 h, com repetições a cada 6 h durante 24 a 30 h para a regressão normal do corpo lúteo ao final do ciclo estral.



■ **Figura 27.5** Mecanismo de produção de prostaglandina.

Quando não ocorre fertilização do ovócito e desenvolvimento embrionário inicial, a progesterona ativa os receptores de ocitocina desenvolvidos no endométrio em resposta ao estímulo do estrógeno. A ligação da ocitocina aos seus receptores no meio da fase luteínica parece ser o fator responsável pela liberação endógena de $PGF_{2\alpha}$.

O mecanismo de atuação da prostaglandina não está bem esclarecido. Poderia estar ligado a mudanças no fluxo sanguíneo por constrição dos vasos útero-ováricos, o que provocaria isquemia e falta de nutrição das células que compõem o corpo lúteo. Sugere-se também que estas substâncias agiriam competindo diretamente pelos receptores específicos de LH ou então destruindo estes receptores e, assim, interferindo na síntese de progesterona. Poderiam, ainda, atuar estimulando enzimas catalíticas.

SINCRONIZAÇÃO DO CICLO ESTRAL

Muitos são os fatores que podem determinar resultados reprodutivos abaixo dos esperados, impedindo os animais de entrarem em cio, não ocorrendo a sincronização e os índices de concepção tornarem-se insatisfatórios; entre os principais podem-se citar: problemas de manejo os quais dificultam a detecção do cio; baixa qualidade do sêmen; técnica e horário de inseminação inadequados; problemas sanitários; deficiências nutricionais e uso impróprio de produtos para sincronização do ciclo estral.

Durante a fase luteínica do ciclo estral, o corpo lúteo atua como um bloqueador efetivo no gerador de pulsos. Assim, a frequência de pulsos é reduzida, as gonadotrofinas circulantes são mantidas em concentrações tônicas e as ondas dinâmicas necessárias para provocar a ovulação não ocorrem. Desta forma, existem dois métodos pelos quais o controle e a duração do ciclo podem ser manipulados: a utilização de um agente luteolítico para lisar o corpo lúteo do ciclo corrente ou a utilização de um progestógeno para criar uma fase luteínica artificial, a

qual será seguida de ovulação logo após a eliminação da fonte exógena de progesterona. Estes métodos podem ser utilizados separadamente ou em combinação.

Medicamentos utilizados na sincronização do ciclo estral

Os agentes luteolíticos mais potentes disponíveis são os derivados da $PGF_{2\alpha}$. A aplicação de $PGF_{2\alpha}$ ou seus análogos durante a fase luteínica do ciclo resulta em luteólise prematura e consequente queda nas concentrações periféricas de progesterona. Este fato é seguido por um aumento na secreção de gonadotrofinas e eventual ovulação. A queda nas concentrações de progesterona é rápida após o tratamento com $PGF_{2\alpha}$.

No entanto, existe determinado período do ciclo estral, espécie-específico, no qual não ocorre resposta à ação da $PGF_{2\alpha}$ (Quadro 27.2). Em vacas, o período refratário à $PGF_{2\alpha}$ contempla o intervalo de 5 a 6 dias após o cio. Em outras espécies esse período pode variar entre 4 e 5 dias após o cio em ovinos, 5 dias após o cio em equinos e 12 a 14 dias após o cio em suínos.

QUADRO 27.2 Perío do em que as fêmeas das espécies animais não respondem à prostaglandina.

Espécie animal	Período refratário a PGF_{2a}
Bovinos	Até 5 a 7 dias após o cio
Ovinos	Até 4 a 5 dias após o cio
Suínos	Até 12 a 14 dias após o cio
Equinos	Até 5 dias após o cio

Em éguas não gestantes, logo após a administração das prostaglandinas pode-se observar a ocorrência de efeitos colaterais, como contração da musculatura lisa do sistema digestório e sudorese.

Para sincronização de cio em bovinos são utilizados os seguintes sistemas de administração do medicamento: dupla aplicação de $PGF_{2\alpha}$ com intervalos de 11 a 12 dias; aplicação em animais que ao exame retal apresentem corpo lúteo no ovário e tônus uterino relaxado (fatores que indicam presença de progesterona); aplicação quando é detectada a presença de progesterona no sangue ou no leite (bovinos em lactação).

As falhas mais frequentemente verificadas na sincronização do ciclo estral, após o uso de prostaglandinas, podem decorrer de falha na detecção do estro, luteólise incompleta, fase folicular longa após a aplicação, ou ainda, tratamento de fêmeas acíclicas.

Os análogos sintéticos da prostaglandina utilizados em equinos são o fluprostenol* na dose de 250 µg, o dinoprosta (Lutalyse®) na dose de 1 mg/45 kg, ambos pela via intramuscular, e o prostaleno* na dose de 5 µg/kg SC (Figura 27.6).

O dinoprosta (Lutalyse®) é utilizado em suínos geralmente com o objetivo de induzir o aborto, sendo realizadas duas aplicações com intervalo de 12 h de 15 mg e 10 mg respectivamente, ambas pela via intramuscular. Em fêmeas suínas as prostaglandinas apresentam um período refratário de até 12 a 14 dias, o que impossibilita a sua utilização para sincronização de cio.

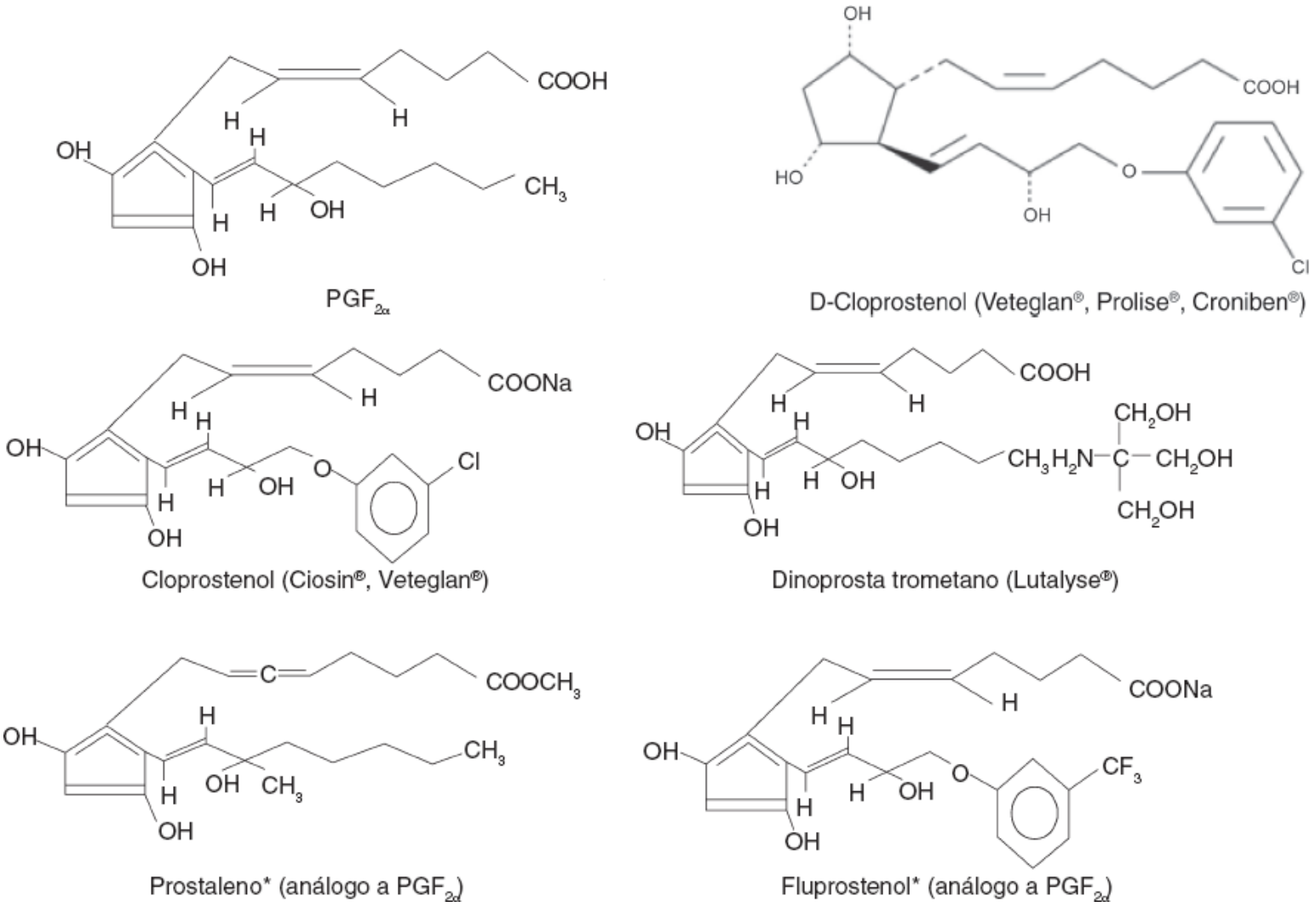
Em ovinos e caprinos utiliza-se o dinoprosta (Lutalyse®) na dose de 8 mg ou o cloprostenol (Ciosin®, Veteglan®) na dose de 125 µg, ambos pela via intramuscular.

Em bovinos os primeiros análogos sintéticos da prostaglandina disponíveis para utilização foram o dinoprosta (Lutalyse®) na dose de 25 mg, o cloprostenol sódico (Ciosin®) na dose de 530 µg e o prostaleno* na dose de 1 mg, todos pela via intramuscular. O Quadro 27.3 apresenta a dose de análogos sintéticos de $PGF_{2\alpha}$, em diferentes espécies animais. Atualmente, existem no mercado várias especialidades farmacêuticas que empregam o D-cloprostenol (mais ativo que o cloprostenol), na dose de 150 µg (Veteglan®, Prolise®, Croniben®).

O **progestógeno** natural mais conhecido é a progesterona, um hormônio esteroide produzido pelo corpo lúteo e pela placenta. Derivados sintéticos têm sido desenvolvidos por meio da alteração da estrutura química do

esteroide.

Os compostos sintéticos mais utilizados em Medicina Veterinária são: medroxiprogesterona ou MAP (Promone-E®), acetato de fluorogestona* ou FGA, acetato de melengestrol* ou MGA, norgestomet (Syncromate β®), alil trembolona* e proligestona* (Figura 27.7).



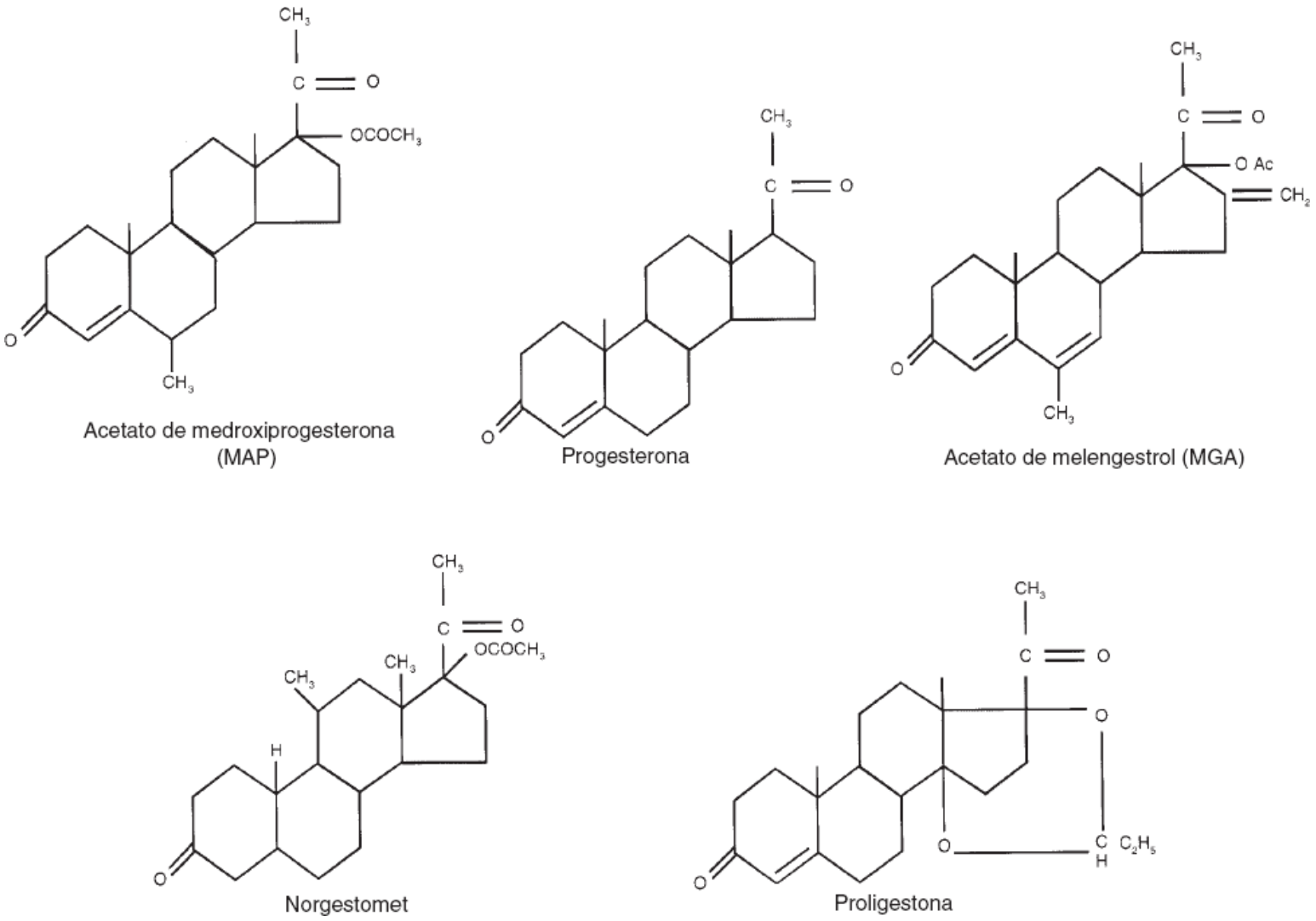
■ **Figura 27.6** Estruturas químicas da prostaglandina e de seus análogos sintéticos. *Produtos não disponíveis no mercado brasileiro.

QUADRO 27.3 Dose de análogos sintéticos de PGF2α, período para aplicação e intervalo até o estro em diferentes espécies animais.

Espécie	Análogo sintético de $PGF_{2\alpha}$/dose/via de aplicação	Período para aplicação	Intervalo até o estro
Bovinos	1. Dinoprosta/25 mg/IM 2. Cloprostenol/500 µg/IM 3. Prostaleno/1 mg/IM	5o ao 16º dia do ciclo	2 a 4 dias
Equinos	1. Dinoprosta/1 mg/45 kg/IM 2. Fluprostenol/250 µg/IM 3. Prostaleno/5 µg/kg/IM	5º ao 16º dia do ciclo	2 a 4 dias
Ovinos e caprinos	1. Dinoprosta/8 mg/IM	5º ao 14º dia do ciclo	1 a 3 dias

	2. Cloprostenol/125 µg/IM		

IM: via intramuscular.



■ **Figura 27.7** Estruturas químicas da progesterona e seus análogos sintéticos.

O segundo método utilizado para controle do ciclo estral é a administração de progesterona ou de um de seus derivados sintéticos para criar um corpo lúteo artificial. Neste método, a liberação de gonadotrofinas e, consequentemente, a ovulação são suprimidas até a eliminação da progesterona. Se um grupo de fêmeas forem tratadas com progesterona e então houver supressão das gonadotrofinas em todos animais simultaneamente, isto irá sincronizar o ciclo estral.

Para promover a sincronização de animais que se encontram em períodos distintos do ciclo, é necessário tratá-las com progesterona por um período equivalente à duração da fase luteínica natural. Isto decorre do fato de que a progesterona exógena possui pouco ou nenhum efeito no ciclo de vida do corpo lúteo natural e então, em alguns casos, este corpo lúteo pode permanecer durante um tratamento de curta duração com progesterona, resultando no insucesso da sincronização. Por outro lado, demonstrou-se que tratamentos de longa duração com progesterona resultam em baixas taxas de gestação, o que se acredita ser decorrente da qualidade do oócito devido à formação de folículos persistentes e alterações adversas no ambiente intrauterino que inibem o transporte de sêmen e o desenvolvimento embrionário.

Tratamentos de curta duração utilizando progesterona geralmente resultam em maiores taxas de gestação. Infelizmente, estes tipos de tratamento não controlam o ciclo estral adequadamente, pois, se é iniciado no começo do ciclo, o corpo lúteo natural pode persistir até o final do tratamento com a progesterona. Assim sendo, é necessária a utilização de um agente luteolítico quando se realizam tratamentos de curta duração com

progesterona, para promover a eliminação do corpo lúteo preexistente. Atualmente, essa associação tem sido muito utilizada para sincronização.

A meia-vida da progesterona administrada por via oral é muito baixa (20 min) e, para o efeito de sincronização do ciclo estral, é fundamental que seu efeito perdure por vários dias. Os derivados sintéticos apresentam meias-vidas maiores.

Os progestógenos podem ser administrados na alimentação, por injeção ou por implante. O tratamento na alimentação requer que a substância seja ativa por via oral, isto é, seja absorvida sem sofrer alteração para circulação sistêmica. A progesterona, por si, é relativamente inativa por via oral, mas os análogos sintéticos como acetato de medroxiprogesterona (MPA), acetato de melengoestrol (MGA) e 6-cloro-6-desidro-17-acetoxiprogesterona (CAP) foram desenvolvidos com o propósito de superar estas barreiras. Entretanto, esta via de aplicação apresenta problemas quanto ao controle da dose administrada devido à variação da ingestão de alimentos que contêm o produto.

Progestógenos podem ser administrados por via parenteral, mas tratamentos repetidos podem ser necessários e a taxa de absorção pode ser pouco precisa.

Os implantes e os dispositivos intravaginais constituem o meio mais eficiente para administração de progestógenos, uma vez que a liberação é constante e pode ser precisamente controlada pela remoção dos mesmos.

Inicialmente foi desenvolvido o *progesterone-releasing intravaginal device* (PRID®), uma forma de implante para fêmeas bovinas que contém 1,55 mg de progesterona e 10 mg de benzoato de estradiol. Este implante é inserido na vagina onde deve permanecer por um período de 7 a 12 dias. O benzoato de estradiol é rapidamente absorvido através da parede vaginal para a circulação sistêmica; age como um agente luteolítico e previne a formação de folículos persistentes. A progesterona é liberada durante sua permanência, isto é, até a remoção do dispositivo intravaginal. A remoção deste dispositivo intravaginal após 7 a 12 dias promove rápida queda da concentração plasmática de progesterona, simulando assim a luteólise natural. Consequentemente, a vaca deve apresentar estro em 48 a 72 h após a remoção. O PRID® contém progesterona natural e, assim, seus efeitos podem ser monitorados pela mensuração da concentração de progesterona no plasma sanguíneo ou no leite do animal. Atualmente existem outros dispositivos intravaginais de progesterona no mercado (CIDR® com 1,9 g de progesterona; Dib®, Cronipres®, Sincrogest®, Primer®, Fertilcare® com 1 g de progesterona cada). Esses dispositivos não possuem cápsulas contendo benzoato de estradiol. Assim, administram-se 2 mg de benzoato de estradiol pela via intramuscular no início do protocolo de sincronização com o intuito de evitar a formação de folículos persistentes. Essa dose de estradiol não é eficaz para induzir eficientemente a luteólise, sendo recomendada a administração de $PGF_{2\alpha}$ juntamente com a retirada do dispositivo intravaginal de progesterona para induzir a luteólise de eventuais corpos lúteos presentes.

O norgestomet (Syncromate β®, Crestar®) é um exemplo de análogo sintético de progesterona sob a forma de implante subcutâneo inserido na orelha de fêmeas bovinas por um período de 9 dias, durante o qual a progesterona é absorvida pela circulação sanguínea. Em vacas, simultaneamente ao emprego do implante utiliza-se o valerato de estradiol-norgestomet nas doses de 5 mg de estradiol e 3 mg de norgestomet, pela via intramuscular. Após a retirada do implante, o intervalo até o cio é de 24 a 52 h.

Em fêmeas caprinas e ovinas o acetato de flugestona (FGA) é empregado na forma de dispositivo intravaginal (dose de 30 mg) cuja ação se mantém por 12 a 14 dias, devendo-se proceder à aplicação de 375 a 750 UI de gonadotrofina coriônica equina (eCG) da égua prenhe quando da remoção do dispositivo. Pode-se utilizar ainda, um dispositivo intravaginal com 45 mg de FGA ou 60 mg de MAP e no nono dia após a implantação deste dispositivo, administram-se 200 a 300 UI de eCG associado a 100 µg de cloprostenol para as nulíparas e 50 µg do mesmo para as pluríparas, e retira-se o dispositivo no 11º dia. O intervalo esperado para as fêmeas ovinas e caprinas entrarem no estro é de 1 a 2 dias após a retirada do dispositivo.

Em cabras, utilizam-se 45 mg de FGA por dispositivo intravaginal durante 21 dias, seguido da aplicação de 400 UI de eCG no dia da sua remoção.

Em porcas pode-se utilizar a alil trembolona, na dose de 15 mg/animal/dia durante 18 dias pela via oral, administrada na ração. As fêmeas podem entrar no cio entre 1 e 4 dias depois de retirado o produto da ração e pode-se adicionar 1.000 a 1.500 UI de eCG no dia do término do tratamento para diminuir o intervalo de início

do estro. Os animais que forem submetidos a este tratamento não podem ser abatidos para consumo durante este período.

Em éguas a utilização de progestógenos durante o período de inverno não tem demonstrado eficiência em produzir cios ovulatórios, porém no período em que as fêmeas ciclam pode-se empregar 0,044 mg/kg de peso vivo de altrenogeste* durante 15 dias; espera-se que as fêmeas apresentem cio entre 3 e 6 dias.

TRANSFERÊNCIA DE EMBRIÕES

A expressão “transferência de embriões” refere-se à coleta de um embrião de uma fêmea doadora e o seu implante no oviduto ou útero de uma fêmea receptora.

A primeira transferência de embriões realizada com sucesso ocorreu, aproximadamente, no final do século 19, em coelhas. O primeiro bezerro oriundo de uma transferência de embriões nasceu em 1951.

A transferência de embriões é a técnica mais utilizada em todo o mundo para multiplicar fêmeas de alto valor genético. Apesar da grande importância da transferência de embriões para acelerar o ganho genético dos rebanhos, esta biotecnologia apresenta algumas limitações, como: (1) manejo para detecção de cio; (2) necessidade de iniciar o tratamento superestimulatório em momento específico do ciclo estral; (3) baixa eficiência na produção de embriões viáveis por doadora; e (4) cerca de 20 a 30% das doadoras não produzem nenhum embrião. Existem estudos que demonstram a importância do controle da dinâmica folicular para aumentar a resposta superovulatória. Verificou-se que, quando o tratamento superestimulatório com FSH tem início concomitantemente com a emergência da onda de crescimento folicular, os resultados são mais consistentes.

A variabilidade na resposta das doadoras ao tratamento superestimulatório com gonadotrofinas continua a ser um dos maiores problemas nos programas comerciais de transferência de embriões. Vários autores relatam que o número de embriões coletados é menor em vacas de leite que em vacas de corte, porém ambas apresentam grande variabilidade no número e na qualidade de embriões produzidos. Esta variação individual ao tratamento superovulatório foi também relatada em vacas da raça Nelore (*Bos indicus*). Alguns estudos mostraram efeito individual de doadoras no número de corpos lúteos no dia da coleta, na taxa de recuperação, no total de estruturas recuperadas e no número de embriões transferíveis e congeláveis, indicando que a doadora é a principal fonte de variação dos resultados. A vaca da raça Holandesa também apresentou variação individual no número de folículos que responderam ao tratamento superovulatório e no número de corpos lúteos.

A variabilidade na resposta ovariana também está relacionada aos diferentes protocolos superovulatórios, bem como tipo, partida ou dose total de gonadotrofina e momento do início do tratamento. Existem outros importantes fatores que também podem influenciar a resposta superovulatória, tais como: estado nutricional, idade, histórico reprodutivo, estação do ano e *status* ovariano no momento do início do tratamento.

Para obter máxima eficiência em programas de transferência de embriões, os tratamentos superovulatórios devem ser realizados no início da onda de crescimento folicular, ou seja, antes da seleção do folículo dominante. No protocolo tradicional a superestimulação inicia-se na metade do diestro, ou seja, por volta dos dias 8 a 12 após início do ciclo estral. A escolha deste período foi feita de maneira empírica. Verificou-se, posteriormente, que os tratamentos de superestimulação iniciados na metade do ciclo estral apresentaram melhores resultados que outros iniciados em diferentes fases do ciclo estral. Esse resultado pode ser explicado, em partes, pelo fato de o período coincidir com o início da segunda onda de crescimento folicular.

Apesar de estabelecido o programa tradicional de superovulação, com início entre o dia 8 e o dia 12 do ciclo estral, observaram-se algumas dificuldades, tais como: a necessidade de detecção do “cio base” da doadora para programar o início do tratamento; a variação individual na emergência da segunda onda de crescimento folicular para iniciar o tratamento superovulatório; e detecção do estro pós-tratamento para realização da inseminação artificial. Essas dificuldades podem determinar respostas inconstantes nos programas de superovulação.

Nos últimos 15 anos foram desenvolvidos alguns métodos para controlar o início da onda de crescimento folicular em bovinos. Entre estes são citados métodos mecânicos (remoção física do folículo dominante) e métodos farmacológicos (emprego de GnRH, LH, hCG ou a associação de estrógeno e

progesterona/progestógenos). Estes métodos têm sido empregados com êxito para promover o início da onda de crescimento folicular em intervalo de tempo conhecido.

A remoção ou ablação do folículo dominante guiada por ultrassonografia elimina os efeitos do folículo dominante, promovendo descarga de FSH e induzindo a emergência de uma nova onda de crescimento folicular após um dia. Entretanto, esse método tem baixa aplicabilidade na rotina dos programas de transferência de embrião.

UTILIZAÇÃO DE GONADOTROFINA (GnRH, LH OU hCG) EM PROGRAMAS DE SUPEROVULAÇÃO

Outra possibilidade de sincronização da onda de crescimento folicular é a utilização de tratamentos para induzir a ovulação do folículo dominante e a emergência de uma nova onda de crescimento folicular. O processo ovulatório pode ser induzido diretamente, administrando-se hormônios (LH ou hCG) que se ligam aos receptores de LH do folículo dominante, ou pela indução do pico endógeno de LH pela administração de GnRH ou de estrógeno (este último age como indutor da ovulação somente sob baixas concentrações de progesterona). Durante o processo de ovulação, verifica-se queda da secreção de estradiol e de fatores responsáveis pelo bloqueio da secreção de FSH na hipófise. Como consequência, ocorrerá uma descarga de FSH, responsável pela emergência e pelo desenvolvimento de uma nova onda de crescimento folicular. Assim, após a ovulação verifica-se a emergência de uma nova onda de 1 a 2 dias. Em *Bos taurus* foi verificado que a aplicação de GnRH em momentos aleatórios do ciclo estral induz a ovulação em apenas 50 a 60% dos animais. No entanto, em *Bos indicus* observa-se menor eficiência (30 a 40%). Essas baixas taxas de ovulação, frequentemente observadas em animais *Bos indicus*, questionam o emprego deste tratamento para sincronizar a emergência folicular.

Para a indução da ovulação, a fase em que se encontra o folículo é fator determinante. De fato, quando foram realizados tratamentos com a administração de GnRH e LH nos dias 3 (crescimento), 6 (estática inicial) e 9 (estática final) do ciclo estral, observou-se que animais que apresentavam folículos grandes (fase de crescimento ou estática inicial) tiveram as melhores respostas ao tratamento. Verificou-se, também, que os animais que não ovularam não tiveram seu desenvolvimento folicular alterado. Esta variabilidade na taxa de ovulação e no momento da emergência da onda de crescimento folicular torna o tratamento isolado com GnRH, LH e hCG pouco aplicável para indução da emergência de uma nova onda de crescimento folicular para o início do tratamento superestimulatório.

Associação de estrógeno e progesterona/progestógenos para sincronização da emergência folicular em programas de superovulação

O estradiol, quando administrado na presença de progesterona endógena ou exógena, causa diminuição dos níveis circulantes de FSH e LH, provocando a regressão dos folículos gonadotróficos dependentes. Após a metabolização e a diminuição das concentrações plasmáticas de estrógeno verifica-se o surgimento de um pico de FSH e a emergência de uma nova onda de crescimento folicular.

Existem diferentes ésteres de estrógeno disponíveis para utilização no controle do crescimento folicular e da ovulação: 17β-estradiol, benzoato de estradiol, valerato de estradiol e cipionato de estradiol. Foi verificado que o valerato de estradiol e o cipionato de estradiol, na presença de progesterona, causam a regressão dos folículos antrais presentes no ovário no momento do tratamento. No entanto, a meia-vida longa desses ésteres, pela baixa solubilidade em água, leva a atraso e maior dispersão do dia da emergência da nova onda de crescimento folicular. O benzoato de estradiol e o 17β-estradiol apresentam meia-vida mais curta que os anteriores, induzindo a emergência mais sincronizada e precoce de uma nova onda de crescimento folicular.

Alguns estudos testaram e confirmaram a hipótese de que a administração intramuscular de 17β-estradiol ou de benzoato de estradiol associado a um implante de progestógeno em qualquer fase do ciclo estral levaria a emergência sincronizada de uma nova onda de crescimento folicular, em fêmeas bovinas, 3 a 4 dias após o tratamento.

Vários trabalhos têm avaliado também a necessidade da administração de progesterona intramuscular, no início do tratamento com dispositivo intravaginal associado a benzoato de estradiol. Estudo com vacas *Bos*

taurus observaram que a associação de benzoato de estradiol e progesterona injetável no momento da inserção do dispositivo leva a maior sincronia da emergência da onda de crescimento folicular quando comparado com o tratamento apenas com o dispositivo e estrógeno.

A resposta superovulatória com o emprego de protocolos que utilizam estrógeno e progesterona para indução de uma nova onda de crescimento folicular em bovinos de corte e de leite, comparados com o método tradicional de superovulação com detecção de estro, pode ser observada no Quadro 27.4.

QUADRO 27.4 Resposta superovulatória (média ± desvio padrão) em vacas e novilhas de corte e de leite superestimuladas nos dias 8 a 12 após o estro (tratamento tradicional) e após o uso de dispositivos com progestógenos associado a 5 mg de 17b-estradiol (17b-E) e 100 mg de progesterona (P).

	Raças de corte			Holandesas		
Tratamento	N	Ovócitos/embriões totais	Embriões transferíveis	N	Ovócitos/embriões totais	Embriões transferíveis
Tradicional	1.073	12,8 ± 0,3	6,6 ± 0,2	254	8,9 ± 0,4	5,1 ± 0,3
P + 17b-E	307	12,1 ± 0,9	6,3 ± 0,6	187	10,3 ± 0,5	6,0 ± 0,4

N: número de animais. As médias não diferem (p > 0,2).

O tratamento com progesterona e estradiol promove resposta similar àquela obtida pelo tratamento tradicional (ver Quadro 27.4), com a vantagem de possibilitar o início do tratamento em dia aleatório do ciclo estral. Desta forma, o técnico pode sincronizar grupos de doadoras em dias previamente programados, facilitando o manejo dos programas de transferência de embriões. Porém, ainda requer a detecção do estro após o tratamento superovulatório para a inseminação artificial das doadoras.

Utilização de FSH ou eCG para superovulação de doadoras bovinas

O FSH e a eCG são glicoproteínas que atuam nos receptores de FSH, promovendo suporte ao crescimento folicular ovariano, portanto, muito utilizados em tratamentos superestimulatórios. Devido a diferenças na estrutura molecular, a eCG apresenta maior tempo de ação biológica (72 h) comparada com o FSH (12 h). Essas características devem ser consideradas para o desenvolvimento e estabelecimento de tratamentos superestimulatórios.

Além das considerações inerentes aos medicamentos, é importante ressaltar que também existem diferenças fisiológicas e comportamentais entre *Bos indicus* e *Bos taurus* quanto à maior sensibilidade de vacas *Bos indicus* a gonadotrofinas exógenas.

Em um estudo no qual se procurou avaliar a resposta superovulatória de vacas da raça Nelore a diferentes doses de FSH (Folltropin-V®), foi utilizado o protocolo de superovulação com inseminação artificial em tempo fixo. Verificou-se que não existem diferenças na resposta superovulatória, no número de embriões transferíveis e congeláveis após o emprego de reduzidas doses de FSH em doadoras da raça Nelore superovuladas. Os resultados apresentados são indicativos de que é possível utilizar reduzidas doses de FSH em fêmeas zebuínas. Além disso, com o emprego de dispositivo de progesterona e a indução da ovulação em dia predeterminado, pode-se sincronizar as ovulações, permitindo a inseminação artificial em tempo fixo, sem a necessidade da detecção do estro. Vale ressaltar também as diferenças fisiológicas e na resposta aos tratamentos de fêmeas *Bos taurus* e *Bos indicus*, as quais devem ser levadas em consideração para obtenção de melhores resultados. Na atualidade, essas novas técnicas de reprodução assistida, que visam multiplicar animais de alto valor genético e produtivo, podem ser empregadas com relativa facilidade, programando os dias do tratamento, da inseminação, da coleta e da transferência dos embriões.

Com base nos dados obtidos, as Figuras 27.8 e 27.9 ilustram os protocolos de superovulação de doadoras de embrião bovino para serem utilizados a campo.

As doses indicadas para superovulação de fêmeas de outras espécies, que não bovina, são indicadas no Quadro 27.5.

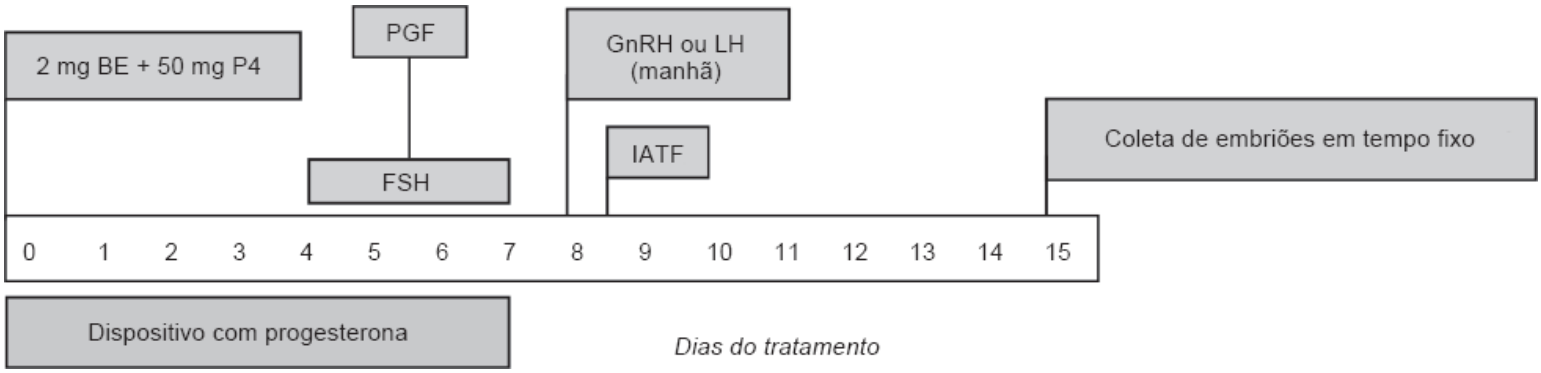
Inseminação artificial em tempo fixo em programas de superovulação

Mesmo com a possibilidade do controle da onda de crescimento folicular para o início do tratamento superovulatório, o momento da inseminação artificial continua dependente da detecção do estro após a indução da luteólise e da retirada do dispositivo de progesterona. Como a manifestação do estro apresenta variabilidade e está sujeita a erros na detecção, observa-se dificuldade na programação prévia da inseminação artificial e da data da coleta dos embriões.

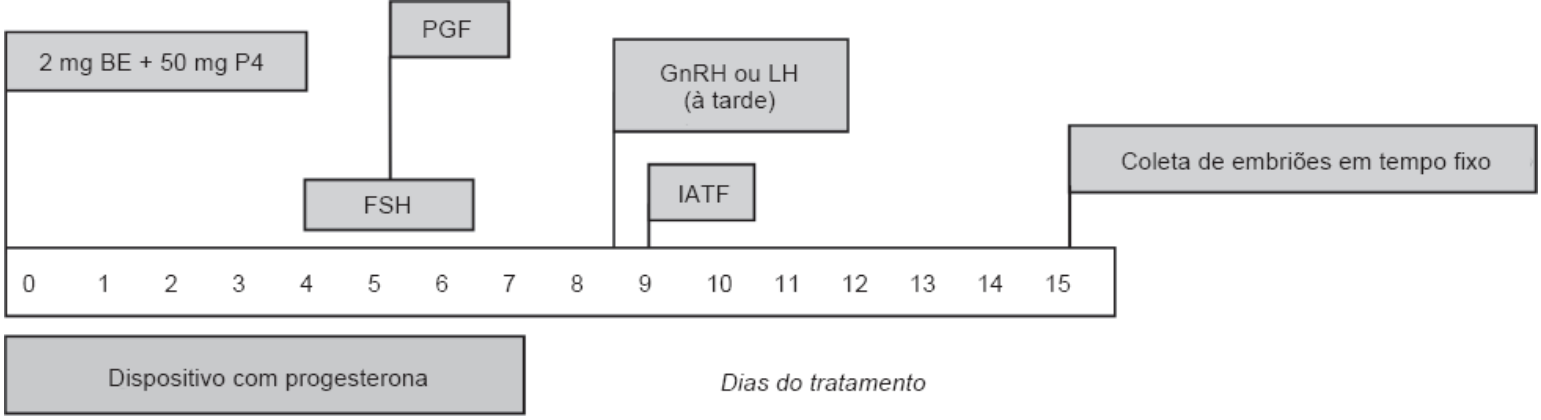
Neste sentido, diversos estudos procuraram avaliar a resposta ovulatória de vacas superestimuladas com tratamentos para controlar farmacologicamente o momento da ovulação.

Em um estudo foi feito o bloqueio do pico de LH com implante de deslorrelina (agonista de GnRH) e indução da ovulação com LH exógeno em novilhas Brahman superovuladas, sendo que a ovulação foi induzida com 25 mg de LH em momentos diferentes (48, 60 ou 72 h após a $PGF_{2\alpha}$ administrada juntamente a sexta dose de FSH). Observou-se que os melhores resultados foram obtidos no grupo que recebeu o tratamento com LH 60 h após a $PGF_{2\alpha}$, o que corresponde a 12 h de atraso comparado com o pico endógeno de LH (48 h após a $PGF_{2\alpha}$). Provavelmente, essa diferença se deva ao fato de que alguns folículos ainda não estavam prontos para ovular no momento do pico endógeno de LH e, após 12 h, adquiriram capacidade ovulatória.

Levando em consideração os efeitos negativos de elevadas concentrações de progesterona próximo ao momento da ovulação em vacas superovuladas, foram realizados estudos para avaliar o momento da retirada do dispositivo de progesterona em vacas Nelore superovuladas e inseminadas em tempo fixo. Os resultados apresentados no Quadro 27.6 são sugestivos de que a retirada do dispositivo de progesterona 24 ou 36 após a administração de $PGF_{2\alpha}$, seguida da indução da ovulação com LH (48 h após a $PGF_{2\alpha}$) com a inseminação feita 12 e 24 h após o LH, é um protocolo viável para programas de superovulação e transferência de embriões em *Bos indicus*, eliminando a necessidade de detecção de estro e possibilitando a programação precisa das atividades de sincronização, inseminação, coleta e transferência dos embriões.



■ **Figura 27.8** Protocolo para superovulação, inseminação artificial e coleta de embriões em tempo fixo em doadoras *Bos indicus*. O tratamento consiste na inserção de um dispositivo liberador de progesterona juntamente à administração de benzoato de estradiol (BE) e progesterona (P4) no dia 0 (M – manhã), com início do tratamento superovulatório no dia 4 (M), aplicação de prostaglandina (PGF) no dia 6 (M), remoção do dispositivo no dia 7 (M ou T – tarde), aplicação de GnRH ou LH no dia 8 (M), seguido da inseminação artificial em tempo fixo entre 12 e 24 h após o GnRH. O estro não é observado e a coleta dos embriões é realizada no Dia 15. IATF: inseminação artificial em tempo fixo.



■ **Figura 27.9** Protocolo para superovulação, inseminação artificial e coleta de embriões em tempo fixo em doadoras *Bos taurus*. O tratamento consiste na inserção de um dispositivo liberador de progesterona juntamente à administração de benzoato de estradiol (BE) e progesterona (P4) no dia 0 (M – manhã), com início do tratamento superovulatório no dia 4 (M), aplicação de prostaglandina F (PGF) no dia 6 (M), remoção do dispositivo no dia 7 (T – tarde), aplicação de GnRH ou LH no dia 8 (T), seguido da inseminação artificial em tempo fixo entre 12 e 24 h após o GnRH. O estro não é observado, e a coleta dos embriões é realizada no dia 15. IATF: inseminação artificial em tempo fixo.

QUADRO 27.5 Programas de superovulação disponíveis para diferentes espécies animais.

Espécie	Tratamento para superovular	Intervalo entre o tratamento e o estro
Bubalinos	FSH 300 a 500 UI ou 14 a 25 mg divididos em 8 aplicações com intervalo de 12 h em doses decrescentes do 8o ao 12o dia após o estro e aplicação de prostaglandina no 3º ou 4º dia após o início do tratamento com FSH	2 a 3 dias após a prostaglandina
Caprinos	eCG 1.000 a 1.500 UI do 16º ao 18º dia do ciclo estral com 1.000 UI de hCG	2 a 4 dias após o eCG
	FSH 20 mg divididos em 8 aplicações com intervalo de 12 h em doses decrescentes do 15o ao 18o dia após o implante de MAP (retirando-se no 14o dia), aplicação de 125 a 250 mg de cloprostenol no 3º ou 4º dia após o início do tratamento com FSH	2 a 4 dias após a prostaglandina
Ovinos	eCG 700 a 1.300 UI entre o 4º e o 13º dia do ciclo estral com aplicação de prostaglandina de 24 a 72 h após o eCG	2 a 3 dias após a prostaglandina
	FSH 20 mg divididos em 6 aplicações com intervalo de 12 h em doses decrescentes do 12o ao 14o dia após o implante com FGA (retirando-se no 9º dia)	16 a 18 dias após o início do implante com FGA
Suínos	eCG 1.500 UI no 15º dia do ciclo estral	3 a 4 dias após o eCG

eCG: gonadotrofina coriônica equina; hCG: gonadotrofina coriônica humana; FGA: acetato de fluorogestona.

QUADRO 27.6 Resultados (média ± desvio padrão) dos tratamentos superovulatórios com a retirada do dispositivo de progesterona 24 (P24) ou 36 (P36) horas após a administração de prostaglandina F_{2a} (PGF_{2a}) em doadoras de embriões da raça Nelore.

	P24	P36
Número de animais	10	10

Taxa de recuperação (%)	69,1	63,4
Total de estruturas recuperadas	21,2 ± 15,1	17,7 ± 11,7
Embriões viáveis	9,3 ± 7,5	10,3 ± 5,9

Valores não diferem estatisticamente (p > 0,05).

Os protocolos de superovulação com inseminação artificial com tempo fixo apresentam bons resultados para vacas zebuínas (*Bos indicus*), porém, quando vacas *Bos taurus* são submetidas a tais procedimentos o número de estruturas coletadas tem sido insatisfatório. Existem particularidades da fisiologia reprodutiva que diferenciam vacas *Bos indicus* de *Bos taurus*. Dentre elas, o diâmetro folicular merece atenção. Verificou-se que fêmeas *Bos taurus* atingem a divergência folicular com diâmetro superior àquele das fêmeas *Bos indicus* (6,3 mm para *Bos indicus* e 8,5 mm para *Bos taurus*). Assim, supõem-se que os folículos de fêmeas *Bos taurus*, para atingirem capacidade ovulatória, necessitem alcançar diâmetros superiores. Estudos recentes verificaram que fêmeas *Bos taurus* ovularam quando da administração de LH somente após atingirem 10 mm de diâmetro. Desta forma, protocolos que possibilitam atrasar a administração do indutor de ovulação, disponibilizando maior tempo para que os folículos atinjam diâmetros condizentes com a capacidade ovulatória, podem colaborar para a melhoria da eficiência da superovulação em doadoras *Bos taurus*. Outra diferença verificada entre esses grupos genéticos está relacionada ao metabolismo hepático dos esteroides, em especial da progesterona, que apresenta alta taxa de biotransformação em vacas da raça Holandesa de alta produção. O aumento da taxa de biotransformação da progesterona diminui os níveis circulantes de progesterona e aumenta a pulsatilidade de LH, comprometendo o crescimento folicular e a qualidade do oócito. Desta forma, protocolos que visam aumentar os níveis circulantes de progesterona durante a superovulação podem colaborar para melhoria da qualidade dos embriões, aumentando a eficiência dos tratamentos superovulatórios em vacas de alta produção.

Neste sentido, estudos procuraram ajustar os protocolos de superovulação com inseminação artificial em tempo fixo para *Bos taurus*, com o intuito de aumentar a taxa de ovulação e de recuperação embrionária.

Em um primeiro estudo verificou-se o efeito da inserção de dois implantes auriculares contendo progestógeno (norgestomet) durante o tratamento superovulatório (visando diminuir a pulsatilidade de LH e melhorar a qualidade do oócito) e também o atraso de 12 h na indução da ovulação (visando aumentar a taxa de ovulação). Esse estudo demonstrou que a utilização de dois implantes de progestógenos (norgestomet) e o atraso de 12 h no indutor de ovulação aumentaram o número de embriões transferíveis e congeláveis. Assim, essas estratégias aumentam a eficiência dos protocolos de superovulação em vacas da raça Holandesa de alta produção.

Em outros experimentos, avaliou-se o efeito do período de permanência do dispositivo intravaginal de progesterona (24 ou 36 h após a aplicação da PGF) e do momento da aplicação do indutor de ovulação (48 ou 60 h após a PGF) na dinâmica folicular e na produção de embriões em vacas da raça Holandesa submetidas a protocolos de superovulação com inseminação artificial em tempo fixo. O atraso de 12 h na aplicação do LH favorece o crescimento folicular, reduz a dispersão entre as ovulações e aumenta o número de embriões transferíveis e congeláveis. Os resultados são indicativos de que o período de permanência do dispositivo intravaginal de progesterona não interfere na eficiência do programa, porém o tratamento com LH 60 h após a administração da $PGF_{2\alpha}$ aumenta a eficiência do protocolo de superovulação com inseminação artificial em tempo fixo em vacas da raça Holandesa. Vale ressaltar que, diferentemente do observado em *Bos taurus*, o atraso de 12 h na indução da ovulação em vacas da raça Nelore (*Bos indicus*) não apresentou resultados satisfatórios. Portanto, os dados são indicativos de que, provavelmente, a administração do indutor de ovulação (LH ou GnRH) 48 h e 60 h após a $PGF_{2\alpha}$ seja apropriada para induzir a ovulação em vacas Nelore (*Bos indicus*) e vacas Holandesas (*Bos taurus*), respectivamente (ver detalhes nas Figuras 27.8 e 27.9).

BIBLIOGRAFIA

Adams, G. P.; Matteri, R. L.; Ginther, O. J. Effect of progesterone on ovarian follicles, emergence of follicular waves and circulating follicle-stimulating hormone in heifers. *Journal of Reproduction and Fertility*, v. 95, n. 2, p. 627-640, 1992.

Adams, G.P. Control of ovarian folicular wave dynamics in cattle: implications for synchronization and superstimulation. *Theriogenology*; v. 54, p. 19-24. 1994

Adams, C.E. *Mammalian egg transfer*. Boca Raton, CRC Press, Inc., 1982.

Arthur, G.H.; Noakes, D.E.; Pearson, H. *Veterinary reproduction and obstetrics*. London, Bailliere Tindall, 1989.

Barros, C.M.; Nogueira, M.F.G. Superovulação em zebuínos de corte. In: 1º Simpósio Internacional de Reprodução Animal Aplicada. Londrina, p. 212-222, 2004.

Baruselli, P.S.; Sa Filho, M.F.; Martins, C.M.; Nasser, L.F.T; Nogueira, M.F.G; Barros, C.M. Bo, A.G. Superovulation and embryo transfer in Bos indicus cattle. *Theriogenology*, v. 65, p. 77-88, 2006.

Baruselli, P.S.; Marques, M.O.; Carvalho, N.A.T.; Berber, R.C.A.; Valentim, R.; Carvalho Filho, A.F.; Costa Neto, W.P. Dinâmica folicular e taxa de prenhez em novilhas receptoras de embrião (Bos taurus indicus x Bos taurus taurus) tratadas com o protocolo "Ovsynch" para inovulação em tempo fixo. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v. 40, suppl 2. p. 96-106, 2003a.

Baruselli, P.S.; Marques, M.O.; Reis, E.L.; Nasser, L.F.T.; Silva, R.C.P; Menegatti, J.A.; Valentin, R.; Santos, I.C.C. Adequação da dose de FSH (Folltropin-v) em protocolos de superovulação de vacas Nelore (Bos taurus indicus) com inseminação artificial em tempo fixo (SOTF). In: XVII Reunião Anual Da Sociedade Brasileira De Tecnologia De Embriões, 2003, Fortaleza. Acta Scientiae Veterinarie, 2003b. p. 244-245.

Baruselli, P.S.; Reis, E.L.; Marques, M.O.; Nasser, L.F.; Bó, G.A. The use of hormonal treatments to improve reproductive performance of anestrous beef cattle in the tropical climates. *Animal Reproduction Science*, v. 82-83, p. 479-486, 2004.

Baruselli P.S.; Ferreira R.M.; Sales J.N.S.; Gimenes L.U.; Sá Filho M.F.; Martins C.M.; Rodrigues C.A.; Bó, G.A. Timed embryo transfer programs for management of donor and recipient cattle. *Theriogenology*, v. 76, p. 1583-93, 2011.

Bergfelt, D.R.; Bó, G.P.; Mapletoft, R.J.; Adams, G.P. Superovulatory response following ablation-induced follicular wave emergence at random statges of the oestrus cycle in cattle. *Anim Reprod Sci*., v. 49, p. 1-12, 1997.

Bergfelt, D.R.; Lightfoot, K.C.; Adams, G.P. Ovarian synchronization following ultrasond-guided transvaginal follicle ablation in heifers. *Theriogenology*; v. 42, p. 895-907, 1994.

Bó, G.A.; Adams, G.P.; Caccia, M.; Martinez, M.; Pierson, R.A.; Mapletoft, R.J. Ovarian follicular wave emergence after treatment with progestogen and estradiol in cattle. *Anim Reprod Sci*. v. 39, p. 193-204, 1995.

Bó, G. A.; Adams, G. P.; Nasser, L. F.; Pierson, R. A.; Mapletoft, R. J. Effect of estradiol valerate on ovarian follicles, emergence of follicular waves and circulating gonadotropins in heifers. *Theriogenology*, v. 40, n. 2, p. 225-239, 1993.

Bó, G.A.; Adams, G.P.; Pierson, R.A.; Mapletoft, R.J. Effect of progestogen plus estradiol-17β treatment on superovulatory response in beef cattle. *Theriogenology*, v.45, p. 897-910, 1996.

Bó, G.A.; Adams, G. P.; Pierson, R. A.; Tríbulo, H. E.; Caccia, M.; Mapletoft, R. J. Follicular wave dynamics after estradiol-17β treatment of heifers with or without a progestogen implant. *Theriogenology*, v. 41, n. 8, p. 1555-1569, 1994.

Bó, G.A.; Baruselli, P.S.; Moreno, D.; Cutaia, L.; Caccia, M.; Tríbulo, R.; Tríbulo, H.; Mapletoft, R.J. The control of follicular wave development for self-pointed embryo transfer programs in cattle. *Theriogenology*, v. 57, p. 53-72, 2002.

Bó, G.A.; Moreno, D.; Cutaia, L.; Baruselli, P.S.; Reis, E.L. Manipulação hormonal do ciclo estral em doadoras e receptoras de embrião bovino. *Acta Scientiae Veterinariae*, v.32, p. 1-22, 2004. Suplemento.

Bó, G. A.; Pierson, R. A.; Mapletoft, R. J. The effect of estradiol valerate on follicular dynamics and superovulatory response in cows with Syncro Mate B implants. *Theriogenology*, v. 36, n. 2, p. 169-183, 1991.

Bondurant, R.H. Embryo transfer in sheep and goat. In: Morrow, D. A., ed. *Current therapy in theriogenology*. Toronto, W.B. Saunders Company, 1986. v. 2, p. 63-65.

Carruthers, T. Principles of hormone therapy in theriogenology. In: Morrow, D. A., ed. *Current therapy in theriogenology*. Toronto, W.B. Saunders Company, 1986. v.2, p. 3-14.

Carson, R.L. Synchronization of oestrus. In: Howard, J.L., ed. *Current veterinary therapy*. Toronto, W.B. Saunders Company, 1986. p. 781-783.

Carvalho, N.A.T.; Baruselli, P.S.; Zicarelli, L.; Madureira, E.H.; Visintin, J.A.; D'Occhio, M.J. Use of a GnRH agonist to control ovulation subsequent to superstimulation of follicular growth in buffalo. *Theriogenology*, v. 53, p. 491, 2000.

Colazo, M. G.; Kastelic, J. P.; Mapletoft, R. J. Effects of estradiol cypionate (ECP) on ovarian follicular dynamics, synchrony of ovulation, and fertility in CIDR-based, fixed-time AI programs in beef heifers. *Theriogenology*, v. 60, n. 5, p. 855-865, 2003.

Colazo, M.G.; Martinez, M.F.; Small, J.A.; Kastelic, J.P.; Burnley, C.A.; Ward, D.R.; Mapletoft, R.J. Effect of estradiol valerate on ovarian follicle dynamics and superovulatory response in progestin-treated cattle. *Theriogenology*. v. 63. n. 5,

p. 1454-68, 2005.

Cupps, P.T. *Reproduction in domestic animals.* San Diego, Academic Press, 1991.

D'Occhio, M.J.; Niasari-Naslaji A.; Kinder, J.E. Influence of varied progestogen treatments on ovarian follicle status and subsequent ovarian superstimulatory responses in cows. *Anim Reprod Sci.* 45, p. 241-253, 1997.

D'Occhio, M.J.; Sudha, G.; Jillella, D. Whyte, T.; Maclellan, L.J.; Walsh, J.; *et al*. Use of a GnRH agonist to prevent the endogenous LH surge and injection of exogenous LH to induce ovulation in heifers superstimulated with FSH: a new model for superovulation. *Theriogenology*, v. 47, p. 601-613, 1997.

Derivaux, J. *Reprodução dos animais domesticos*. Zaragoza, Editorial Acribia. 1980.

Dieleman, S.S.D.; Bevers, M.M.; Folliculogenesis and oocyte maturation in superovulated cattle. *Molecular Reproduction and development*, v. 36, n. 2, p. 271-273, 1993.

Douglas, R.H. Equine embryo transfer. In: Morrow, D. A., ed. *Current therapy in theriogenology*. Toronto, W.B. Saunders, 1986. v. 2, p. 70-72.

Gimenes, L.U; Sá Filho, M.F.; Madureira, E.H.; Baruselli, P.S. Estudo ultrassonográfico da divergência folicular em novilhas nelore (*Bos indicus*) Enviado para SBTE, 2005.

Ginther, O. J.; Wiltbank, M. C.; Fricke, P. M.; Gibbons, J. R.; Kot, K. Selection of the dominant follicle in cattle. *Biology of Reproduction*, v. 55, n. 2, p. 1187-1194, 1996.

Hafez, B.; Hafez, E.S.E. *Reproduction in farm animals*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Hartigan, P.J. Reprodutive Physiology in Cattle. In: Andrews, A.H.; Blowey, R.W.; Boyde, H.; Eddy, R.G. *Bovine medicine: diseases and husbandry of cattle*. London, Blackwell Scientific Publications, 1992. p. 399-426.

Hogan, B.; Costantini, F.; Lacy, E. *Manipulating the mouse embryo*. Cold Spring Harbor Laboratory, 1986. p. 92-93.

Kawamata, M. Relationships between the number of small follicles prior to superovulatory treatment and superovulatory response in Holstein cows. *J Vet Med Sci.* Oct; v. 56, n. 5, p. 965-7, 1994.

Lindsell, C.E.; Murphy, B.D.; Mapletoft, R.J. Superovulation and endocrine responses in heifers treated with FSH-P at different stages of the estrous cycle. *Theriogenology.* v. 26, p. 209-19, 1986.

MacDonald, L. E. Hormonas que actuam sobre la reproduccion. In: Booth, N.H.; Macdonald, L.E., ed. *Farmacología y terapéutica veterinaria*. Zaragoza, Acribia, 1988. v.1, p. 603-628.

MacDonald, L.E. *Veterinary endocrinology and reproduction*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1989.

Madureira, E. H. *Estudo comparativo da sincronização do estro por norgestomet-PGF2α ou sincromate B em gado Zebú* (*Bos indicus*) *e Caracú X Zebú* (*Bos taurus* X *Bos indicus*). São Paulo, 1995. 133 p. Tese. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

Mapletoft, R.J.; Steward, K.B.; Adams, G.P. Recent advances in the superovulation in cattle. *Reprod Nutr Dev*. Nov-Dec; v. 42, n. 6, p. 601-11, 2002.

Martin, P.A. Embryo transfer in swine. In: Morrow, D. A., ed. *Current therapy in theriogenology*. Toronto, W.B. Saunders Company, 1986. v.2, p. 66-69.

Martinez, M. F.; Adams, G. P.; Bergfelt, D. R.; Kastelic, J. P.; Mapletoft, R. J. Effect of LH or GnRH on the dominant follicle of the first follicular wave in beef heifers. *Animal Reproduction Science*, v. 57, n. 1-2, p. 23-33, 1999.

Martinez, M. F.; Adams, G. P.; Kastelic, J. P.; Bergfelt, D. R.; Mapletoft, R.J. Induction of follicular wave emergence for estrus synchronization and artificial insemination in heifers. *Theriogenology*, v. 54, n. 5, p. 757-769, 2000.

Martins, C.M.; Castricini, E.S.; Carvalho, N.A.T.; Reis, E.L.; Torres Júnior, J. R.; Gimenes, L.U.; Sá Filho, M. F.; Baruselli, P.S. Superovulação com inseminação artificial em tempo fixo em vacas Holandesas de alta produção. *Anais. VI Simpósio Internacional de Reproducción Animal*, Argentina, p. 441, 2005.

Martins, C.M.; Marques, M.O.; Silva, R.C.P.; Baruselli, P.S. Adequação do protocolo de superovulação com inseminação artificial em tempo fixo em Bos taurus. Tese de mestrado, 2005.

Moreno, D.; Cutaia, L.; Villata, M. L.; Ortisi, F.; Bó, G. A. Follicular wave emergence in beef cows treated with progesterone releasing devices, estradiol benzoate and progesterone. *Theriogenology*, v. 55, n. 1, p. 408, 2001.

Nasser, L.; Adams, G.P.; Bó, G.A.; Mapletoft, R.J. Ovarian superstimulatory response relative to follicular wave emergence in heifers. *Theriogenology*, v. 40, p. 713-724, 1993.

Nasser, L.F.; Bó, G.A.; Menegati, J.A.; Marques, M.O.; Mepletoft, R.J.; Baruselli, P.S. Superovulatory response during the first follicular wave in Nelore (Bos indicus) donors. *Theriogenology*, v. 59, Abstracts, p. 530, 2003.

Nogueira, M.F.G.; Barros, B.J.P.; Teixeira, A.B.; Trinca, L.A.; D'occhio, M.J.; Barros, C.M. Embryo recovery and pregnancy rates after the delay of ovulation and fixed time insemination in superstimulated beef cows. *Theriogenology*, v. 57, p.

1625-1634, 2002.

Peters, A.R. Pharmacological manipulation of reproduction. In: Andrews, A.H.; Blowey, R.W.; Boyde, H.; Eddy, R.G. *Bovine medicine: diseases and husbandry of cattle*. London, Blackwell Scientific Publications, 1992. p. 875-885.

Pursley, J.R.; Mee, M.O.; Wiltbank, M.C. Synchronization of ovulation in dairy cows using PGF2α and GnRH. *Theriogenology*, v. 44, n. 7, p. 915-923, 1995.

Rafferty JR., K.A. *Methods in experimental embryology of the mouse*. London, The Johns Hopkins Press, 1970. p. 23-24.

Randel, R.D., Seasonal effects on female reproductive functions in the bovine (Indian breeds). *Theriogenology*, v. 21, p. 170-1805, 1984.

Relazione bibliografica su gonadotropina corionica umana principio attivo della specialitá per uso veterinaio “Vetecor”. Bologna. Universitá di Bologna. Facoltá di Medicina Veterinaria. Istituto di Farmacologia Farmacocinetica e tossicologia. 1988.

Rieger, D.; Walton, J.S.; Johnson, W.H.; Coy, D.H. The effect of treatment with a LHRH antagonist on the quality of Day 7 embryos collected from superovulated Holstein heifers. *Theriogenology*, v. 33, p. 207; 1990 (abstract).

Roche, J.F.; The reproductive system. In: Brander, G.C.; Pugh, D.M.; Bywater, R.J.; Jenkins, W.L. *Veterinary applied pharmacology & therapeutics*. London, Baillière Tindall, 1991. p. 291-308.

Rodrigues, C.A., Mancilha, R.F., Reis, E.L., Avila, L.G., Baruselli, P.S. Emergência de nova onda de crescimento folicular em vacas holandesas de alta produção, In: *Anais do Congresso Brasileiro de Buiatria*, Salvador, Brasil, 2003.

Rowe, R.F. Bovine embryo transfer. In: Morrow, D. A., ed. *Current therapy in theriogenology*. Toronto, W.B. Saunders Company, 1986. v. 2, p. 59.

Sá Filho, M. F.; Amaral, J. P. B.; Mantovani, A. P.; Reis, E. L.; Nichi, M.; Baruselli, P. S. Effect of synthetic progesterone (Afisterone®) administration at the moment of CIDR® insertion on follicular wave emergence in beef heifers. In: International Congress On Animal Reproduction, 1. ed. 2004, Porto Seguro. Proceed-ings Belo Horizonte: Colégio Brasileiro de Reprodução Animal, 2004, p. 127.

Sá Filho, M.F.; Gimenes, L.U.; Torres-Júnior, J.R.S; Carvalho, N.A.T.; Kramer, M.P.S.; Faria, M.H.; Baruselli, P.S. Emergência folicular conforme a dose e o momento de aplicação do Benzoato de Estradiol e de sua associação com progesterona injetável em vacas Nelore (Bos indicus) tratadas com dispositivo intravaginal de progesterona. IRAC, 2005.

Sartori, R.; Fricke, P. M.; Ferreira, J. C. P.; Ginther, O. J.; Wiltbank, M. C. Follicular deviation and acquisition of ovulatory capacity in bovine follicles. *Biology of Reproduction*, v. 65, p. 1403-1409, 2001.

Savio, J.D.; Thatcher, W.W.; Morris, G.R.; Entwistle, K.; Drost, M.; Mattiacci, M.R. Effects of induction of low plasma progesterone concentrations with a progesterone-releasing intravaginal device on follicular turnover and fertility in cattle. *Journal of Reproduction Fertility*, v. 98, n. 1, p. 77-84, 1993.

Squires, E.L. Use of progesteins in the broodmare. In: symposium on advances topics in animal reproduction, 2; Jaboticabal, 1983. *Proceedings.* p. 213-225.

Thibier, M. More than half a million bovine embryos transferred in 2002: a report from the IETS data retrieval committee. IETS Newsletter, 2003.

Traldi, A. S. *Superovulação com a gonadotrofina da menopausa humana (hMG) e prevenção da regressão prematura dos corpos lúteos em caprinos*. São Paulo, 1995. 154 p. Tese. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

Traldi, A.S. *Tópicos em reprodução e inseminação artificial em caprinos*. Serviço de biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. São Paulo, 1994.

Vasconcelos, J.L.; Sangsritavong, S.; Tsai, S.J.; Wiltbank, M.C.; Acute reduction in serum progesterone concentrations after feed intake in dairy cows. *Theriogenology*, Sep 15; v. 60, v.5, p. 795-807, 2003.

Wright, P.J.; Malmo, J. Pharmacologic manipulation of fertility. In: Hunt, E., ed. *The veterinary clinics of North America*. Toronto, W.B. Saunders, 1992. v. 1, p. 57-89

Yaakub, H.; O’callaghan, D.; Boland, M.P. Effect of type and quantity of concentrates on superovulation and embryo yield in beef heifers. *Theriogenology*. May; v. 51, n. 7, p. 1259-66, 1999.

Zanenga, C.A; Marques, M.O.; Santos, I.C.C; Valentin, R.; Baruselli, P.S. Comparação entre dois protocolos de superovulação com inseminação artificial em tempo fixo em vacas Nelore (Bos taurus indicus). In: XVII Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Tecnologia de Embriões, Fortaleza, CE. Acta Scientiae Veterinariae, 2003.

*Produto não disponível no mercado brasileiro.

28

Farmacologia do Eixo Hipotálamo-Hipófise

Guilherme de Paula Nogueira

INTRODUÇÃO

A atividade dos tecidos e órgãos é responsável por manter o meio interno estável e é controlada por substâncias transportadas pelo sangue que foram nominadas por Claude Bernard de “secreção interna”. Esta foi uma denominação para os mensageiros circulantes que controlam a função de órgãos específicos. A constância do meio interno é mantida graças à integração entre vários órgãos e cabe ao sistema nervoso central (SNC) orquestrar esta parceria. O sistema endócrino modulado pelo eixo hipotálamo-hipófise, que é controlado pelo cérebro, exerce um papel primordial na manutenção do meio interno e na sobrevivência dos indivíduos.

A maioria dos hormônios produzidos pelo hipotálamo é de natureza proteica e normalmente específicos para cada espécie. Muitos destes hormônios conseguem estimular receptores em células de outras espécies, porém a resposta ao estímulo pode diferir da original. Em função da especificidade, a abreviação dos nomes dos hormônios é feita pelas letras maiúsculas iniciais das palavras que compõem o nome (em inglês) precedida por uma letra minúscula que representa a espécie à qual o hormônio está relacionado (hCG – gonadotrofina coriônica humana, eCG – gonadotrofina coriônica equina); algumas vezes, a origem do hormônio também pode ser representada com mais uma letra minúscula, como é o caso da rbST – somatotrofina bovina recombinante.

Em Medicina Veterinária, dada a dificuldade em se conseguir um hormônio específico para todas as espécies, não é rara a utilização em terapêutica de hormônios proteicos extraespecíficos. Um exemplo é o uso da gonadotrofina coriônica equina (eCG), que, quandoa dministrada em outras espécies, exerce bioatividade de hormônio luteinizante (LH) e de hormônio foliculoestimulante (FSH). Ainda, a consecutiva administração de hormônios proteicos extraespecíficos pode estimular a produção de anticorpos contra esses hormônios, ocasionando diminuição progressiva da resposta dos mesmos, o que acontece nos protocolos de superovulação de bovinos que recebem pFSH (porcino).

Neste capítulo serão citados, além dos hormônios hipotalâmicos e hipofisários espécie-específicos, alguns hormônios extraespecíficos que podem ser utilizados em Medicina Veterinária. Alerta-se que nesses casos o veterinário deva estar ciente das possíveis variações na resposta a esses produtos.

EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE

O hipotálamo participa no controle das funções vegetativas e endócrinas, em parte pela tradução dos sinais elétrico-químicos, vindos de diversas áreas do SNC, em fatores humorais. Os hormônios liberadores ou inibidores hipotalâmicos são secretados no sistema porta-hipotálamo-hipófise e transportados à adeno-hipófise, na qual apresentam ação seletiva na síntese e/ou secreção de hormônios hipofisários. Além de influências

externas (luminosidade, temperatura, estresse), a secreção dos neuro-hormônios hipotalâmicos também é modulada por variações do meio interno como a concentração de nutrientes, eletrólitos e outros hormônios. Enquanto o hipotálamo funciona como um tradutor das informações coletadas pelo SNC, a hipófise funciona como um amplificador das sinalizações hipotalâmicas pela secreção de hormônios que interferem no crescimento, na diferenciação celular e na atividade funcional dos vários tecidos-alvo.

Os principais hormônios secretados pelo hipotálamo que interferem na secreção hipofisária são:

- Hormônio liberador de tireotrofina (TRH)
- Hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH)
- Hormônio inibidor de gonadotrofinas (GnIH)
- Somatostatina ou hormônio inibidor do hormônio do crescimento (GHIRH)
- Hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH)
- Hormônio liberador de corticotrofina (CRH)
- Hormônio liberador de prolactina (PrlRH)
- Inibidor da secreção de prolactina (dopamina).

O hipotálamo também secreta a ocitocina (OC) e a arginina-vasopressina (AVP) através de prolongamentos dos neurônios nas terminações da neuro-hipófise.

As variações cíclicas na atividade metabólica do núcleo supraquiasmático (NSQ) funcionam como marca-passo e permitem ao hipotálamo manter ritmos circadianos de secreção hormonal de acordo com os ciclos de sono-vigília, sincronizado pelas referências externas (*zeitgebers*), possibilitando modificações preditivas no meio interno. A maioria das dessincronizações das referências externas interfere nas oscilações neuroendócrinas e normalmente estão associadas com disfunções fisiológicas e reprodutivas. Recentemente foi descrito em ratos que o aumento da exposição à luz aumenta a adiposidade por diminuir o tônus simpático na gordura marrom, demonstrando uma associação entre a alteração da ritmicidade circadiana e obesidade.

Uma região especializada no assoalho do terceiro ventrículo, chamada de eminência mediana (EM), está conectada ao pedúnculo hipofisário. Esta apresenta elevado fluxo sanguíneo e capilares fenestrados, permitindo a passagem de moléculas grandes, que comunicam a EM com a adeno-hipófise. As duas redes capilares (na EM e na hipófise) caracterizam um sistema porta, denominado sistema porta-hipotálamo-hipófise, que possibilita a entrada dos hormônios hipotalâmicos e sua posterior difusão para a hipófise.

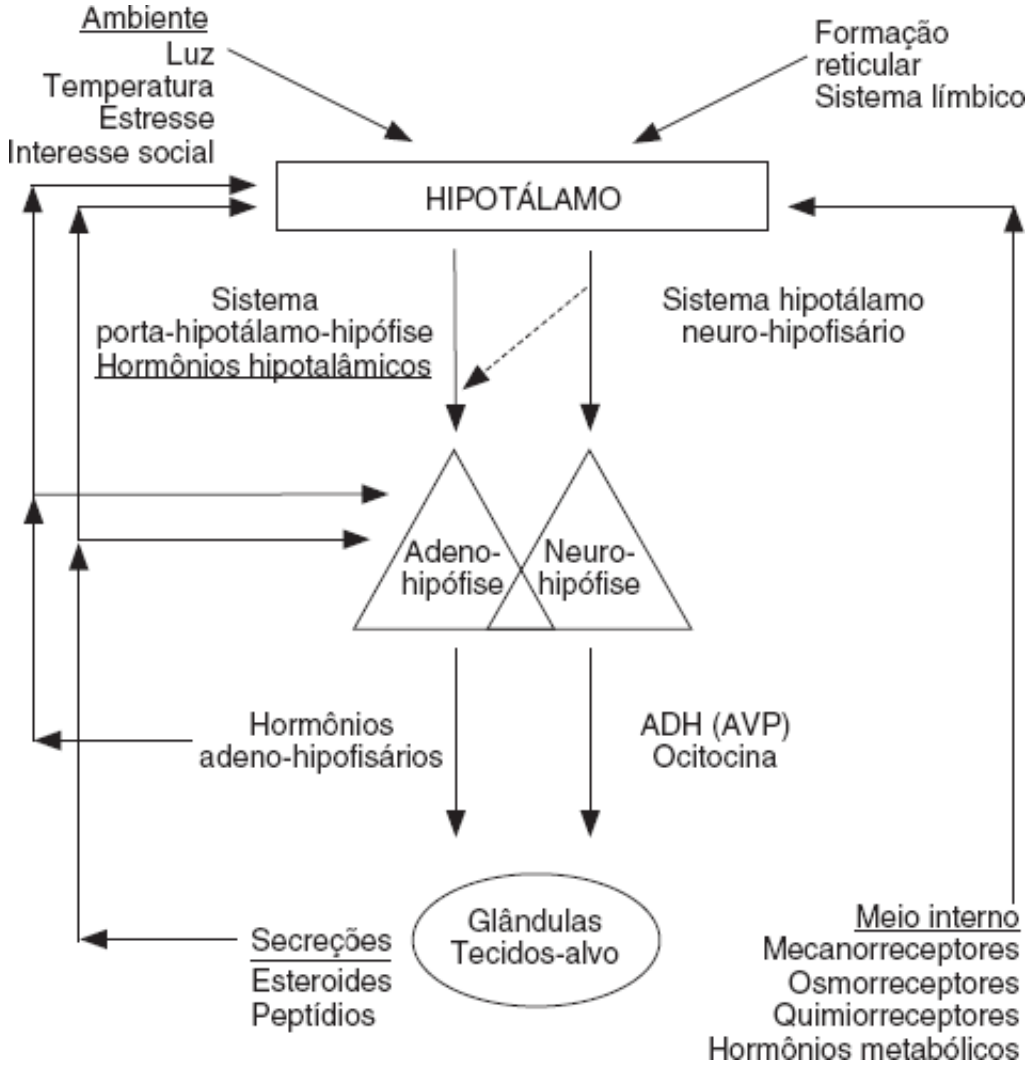
Os corpos dos neurônios que secretam os hormônios hipofisiotróficos (são pequenos, com 15 μm de diâmetro, e chamados de parvicelulares) estão localizados nos núcleos arqueados, periventriculares e paraventriculares do hipotálamo, e seus axônios se projetam para a EM, onde secretam os hormônios hipofisiotróficos. Um fluxo retrógrado de sangue da hipófise para o hipotálamo mantém uma retroalimentação de alça curta por meio da qual os hormônios hipófisários modulam a secreção dos hormônios hipotalâmicos. Os neurônios que secretam a ocitocina (OC) e a arginina-vasopressina (AVP ou hormônio antidiurético, ADH) na neuro-hipófise possuem diâmetro maior que os parvicelulares e são chamados de magnocelulares (com diâmetro de 25 μm, no rato). Os corpos desses neurônios estão nos núcleos paraventricular (NPV) e supraóptico (NSO) do hipotálamo e alguns prolongamentos destes neurônios também secretam hormônios no sistema porta-hipofisário, promovendo interação dos dois lobos da hipófise.

A hipófise está localizada na sela túrcica, próximo ao hipotálamo e ao quiasma óptico, apresentando capacidade secretora desde a vida fetal. Embriologicamente, a adeno-hipófise deriva do ectoderma etmoidal, enquanto a neuro-hipófise se origina do ectoderma neural no assoalho do prosencéfalo. A proximidade entre o hipotálamo e a adeno-hipófise resulta em economia de volume e rapidez de ação dos fatores hipotalâmicos. Desta forma, a secreção pulsátil de alguns hormônios liberadores repercute na variação cíclica quase imediata da concentração sérica dos respectivos hormônios hipofisários.

Aferências do *rinencéfalo*, de estruturas do sistema límbico e projeções de neurônios do SNC chegam na região pré-óptica e núcleos e áreas hipotalâmicas onde estão os corpos dos neurônios secretores. Várias vias aferentes com neurotransmissores como catecolaminas, serotonina, acetilcolina, histamina, glutamato e ácido

gama-aminobutírico (GABA) influenciam a secreção dos hormônios liberadores hipotalâmicos. Substâncias químicas que interferem no SNC (estimulantes ou depressores do SNC) também alteram a secreção de fatores de liberação hipotalâmicos, modificando a função hipofisária e a atividade dos órgãos-alvo. Por exemplo, a administração sistêmica de prostaglandinas, principalmente as da série E, aumenta a concentração de GH, Prl, FSH e LH.

O sistema límbico também exerce influência sobre o hipotalâmo, através de vias aferentes corticais originadas na amígdala, região septal, tálamo e retina. Estas conexões do hipotálamo com outras porções do SNC permitem a interferência de variáveis externas sobre a secreção hipotalâmica e complementam as informações oriundas do meio interno. Há hormônios produzidos no tubo digestivo (ghrelina e colecistocinina) que atuam no hipotálamo estimulando a ingestão de alimento. A Figura 28.1 mostra um esquema da relação entre SNC, hipotálamo, hipófise e órgãos-alvo.



■ **Figura 28.1** Representação esquemática da integração entre o sistema nervoso central e o periférico com o eixo hipotálamo-hipófise e os tecidosalvo. ADH: hormônio antidiurético; AVP: arginina-vasopressina.

HORMÔNIOS HIPOTALÂMICOS

Os hormônios hipotalâmicos atuam estimulando ou inibindo a produção e/ou secreção de hormônios hipofisários ou, quando secretados pela neuro-hipófise, agem diretamente em tecidos periféricos. As células-alvo da hipófise respondem especificamente aos hormônios hipotalâmicos e são denominadas de acordo com o hormônio secretado (Quadro 28.1).

Vários dos neuro-hormônios hipotalâmicos são encontrados em outras regiões do SNC não relacionadas com a função hipofisária, funcionando provavelmente como neuromoduladores da atividade de grupos de neurônios, interferindo, por exemplo, no comportamento dos animais. Demonstrou-se também a interferência

desses neuro-hormônios em outros sistemas e órgãos, como, por exemplo, no tubo digestivo e no pâncreas endócrino.

Hormônio liberador de gonadotrofinas

O hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) é o neuropeptídio-chave no controle da função reprodutiva em todas as espécies de vertebrados. A identificação da sequência de aminoácidos do GnRH por Matsuo em 1971 (a partir do hipotálamo de suínos) permitiu que se compreendesse a regulação central da reprodução, possibilitando interferência terapêutica nas funções e disfunções reprodutivas. Anteriormente denominado LHRH, o GnRH regula indiretamente a atividade gonadal por meio do estímulo da produção e/ou secreção de hormônio luteinizante (LH) e de hormônio foliculoestimulante (FSH) pela hipófise. A frequência e a amplitude dos pulsos de GnRH e gonadotrofinas é responsável pelo controle da atividade gonadal e, consequentemente, das funções reprodutivas.

QUADRO 28.1 Hormônios hipotalâmicos que regulam a síntese e/ou a secreção de hormônios da adeno-hipófise. Os sinais positivos (+) representam estimulação e os sinais negativos (–), inibição.

Hormônios hipotalâmicos	Células-alvo e hormônios da adeno-hipófise
Hormônio liberador de tireotrofina (TRH)	Tireotrofos e lactotrofos: (+) Hormônio tireotrófico (TSH) e prolactina (Prl)
Hormônio liberador de corticotrofina (CRH)	Adrenocorticotrofos: (+) Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e peptídios derivados da pró-opiomelanocortina (POMC)
Hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH)	Gonadotrofos: (+) Hormônio luteinizante (LH) (+) Hormônio foliculoestimulante (FSH)
Hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH)	Somatotrofos: (+) Hormônio do crescimento (GH)
Hormônio inibidor da liberação de hormônio do crescimento (GHIRH) ou somatostatina	Somatotrofos: (–) Hormônio do crescimento (GH) (–) Hormônio estimulador da tireoide (TSH)
Fator inibidor da secreção de prolactina (PIF: dopamina, GABA, GAP)	Lactotrofos: (–) Prolactina (Prl)
Fator liberador de prolactina (PRF: VIP e TRH)	Lactotrofos: (+) Prolactina (Prl)

GABA: ácido gama aminobutírico; GAP: GnRH associated peptide; VIP: peptídio intestinal vasoativo; TRH: hormônio tireotrófico. Fonte: Nunes, 2008.

Agindo nos gonadotrofos, o GnRH, quando secretado em picos com 60 a 90 min de intervalo, estimula (*up regulation*) a expressão dos seus receptores na hipófise. Qualquer fator que diminua a frequência de pulsos de GnRH (p. ex., depressores do SNC) diminui a sensibilidade dos gonadotrofos ao GnRH, comprometendo a função reprodutiva. Por outro lado, a exposição contínua da hipófise aos agonistas de GnRH de longa ação

provoca (após um estimulo inicial de alguns dias) uma diminuição (*down regulation*) na quantidade de receptores para GnRH nos gonadotrofos, dessensibilizando a hipófise e diminuindo a secreção de LH. A infusão contínua com agonista de GnRH promove uma *castração química* reversível e pode ser usada quando se pretende diminuir a atividade gonadal por um período restrito de tempo, para o tratamento de neoplasia dependente de esteroide gonadal, por exemplo.

A síntese e a secreção das gonadotrofinas (LH ou FSH) dependem da característica dos pulsos de GnRH, que é modulada tanto por esteroides gonadais quanto por estímulos externos e por variáveis do meio interno sinalizadas através de neuromoduladores. Por outro lado, os neurônios secretores de GnRH possuem projeções para outras regiões do sistema límbico, interferindo diretamente no comportamento reprodutivo.

A frequência e a amplitude dos pulsos de secreção de GnRH dependem de neuromodulação e podem variar tanto em função de maturação sexual, fase do ciclo estral, quanto estação do ano (nos animais com reprodução sazonal).

Exemplos práticos da interferência de estímulos neurais no padrão de secreção de GnRH podem ser observados durante o anestro lactacional ou na ovulação induzida pela cópula (em espécies como felinos, lagomorfos, mustelídeos e camelídeos). Nas espécies que possuem a ovulação induzida, a estimulação de receptores genitais durante a cópula envia sinais noradrenérgicos para a eminência mediana, estimulando a secreção de GnRH que pode resultar em um pico pré-ovulatório de LH.

No hipotálamo, a conversão de estímulo neuroquímico em hormonal pode ser evidenciada pela secreção de GnRH após estimulação elétrica da área pré-óptica ou do hipotálamo anterior. Por outro lado, o bloqueio de impulsos adrenérgicos ou da atividade dopaminérgica inibe a geração de pulsos, interrompendo a secreção de GnRH. A maior atividade de neuromoduladores inibitórios (GABA, endorfina) e/ou a menor atividade de neuromoduladores estimulatórios (kisspeptina, glutamato), impede que a fêmea ovule no período pré-puberal.

De forma análoga, inibidores da atividade central, como morfina ou β-endorfina, deprimem os pulsos de secreção de GnRH. O tratamento de vacas ovariectomizadas com naloxona (antagonista de opioide, 250 mg/vaca, pela via intravenosa) aumentou em 300%, por 25 min, a concentração sérica de LH. Situações que aumentem a secreção de opioides endógenos como o estresse, o exercício físico ou mesmo a administração de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) deprimem a secreção de GnRH.

Paralelamente ao controle central, a secreção de GnRH também sofre modulação dos esteroides gonadais; estes apresentam efeito predominantemente inibitório, uma vez que a gonadectomia (ou a menopausa na mulher) aumenta a concentração de gonadotrofinas circulantes. Entretanto, dependendo da fase do ciclo estral, o estradiol pode exercer tanto efeito inibitório quanto estimulatório sobre a síntese e a secreção de GnRH, mas os andrógenos e progestógenos exercem, na maioria das espécies, efeitos inibitórios. Os progestógenos têm sido utilizados em Medicina Veterinária para a sincronização do ciclo estral de caprinos, ovinos, bovinos e bubalinos. Na cadela, no momento em que ocorre o pico de LH, a concentração de progesterona (produzida pela luteinização de folículos recém-ovulados) está em 2 ng/mℓ; aparentemente a sensibilidade do hipotálamo à supressão da progesterona parece menor nessa espécie.

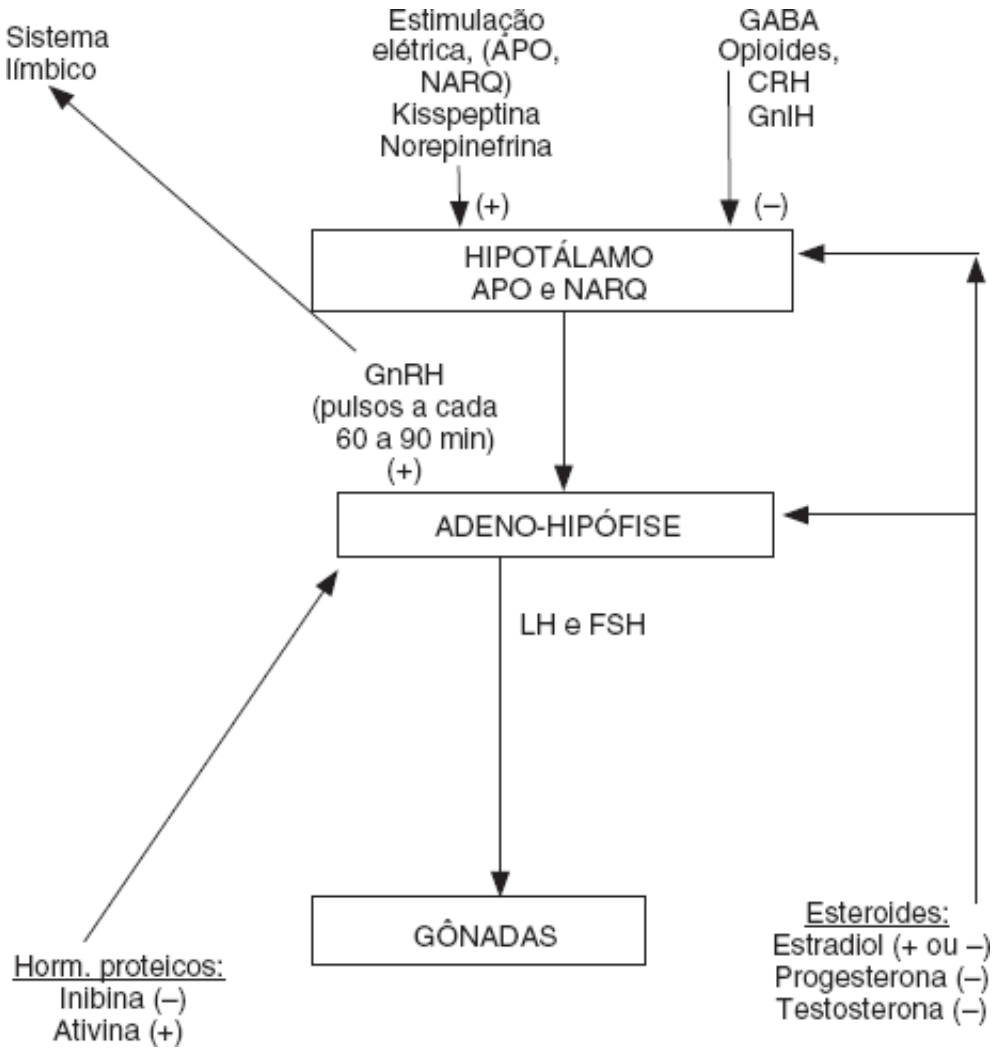
Na ausência da progesterona, a administração de estradiol aumenta a secreção de GnRH que repercute na concentração de LH após 12 a 36 h.

O estradiol aumenta a frequência de pulsos repercutindo em elevação na concentração basal de GnRH na circulação porta-hipofisária, desencadeando um aumento correspondente nos pulsos de LH plasmático. A elevação na frequência de pulsos de GnRH decorrente da estimulação pelo estradiol também é responsável pelo aumento no número de receptores para GnRH nos gonadotrofos, aumentando a resposta da hipófise ao estímulo hipotalâmico. Em resumo, a síntese e a secreção de LH e de FSH são reguladas tanto pela frequência de pulsos de GnRH quanto pela integração de hormônios esteroides (estradiol, progesterona ou testosterona) e fatores não esteroidais (inibina e ativina) de origem gonadal (Figura 28.2).

Mecanismo de ação

Por ser um hormônio proteico, o GnRH interage com os receptores de membrana dos gonadotrofos, que atuam através da proteína G para deflagrar a cascata do segundo mensageiro, iniciando a formação da guanosina trifosfato (GPT), que, ao ativar a fosfolipase C (PLC) inicia a hidrólise do fosfatidil-inositol, formando dois

mensageiros, o inositol trifosfato (IP_3) e o diacilglicerol (DAG). A proteinoquinase C, que foi fosforilada pelo DAG, atua no núcleo do gonadotrofo aumentando a síntese de subunidades de gonadotrofinas. A ativação do receptor do GnRH e também do IP_3 mobiliza o cálcio intracelular e, se o estímulo pelo GnRH for mantido, ocorre o influxo de cálcio extracelular determinando a exocitose dos grânulos com gonadotrofinas.



■ **Figura 28.2** Representação esquemática da regulação da síntese e secreção das gonadotrofinas. Os sinais positivos (+) representam estimulação e os sinais negativos (–), inibição. Adaptada de Nunes, 2008.

A utilização de GnRH e análogos (GnRHa-agonista) está descrita em detalhes no *Capítulo 27*. Vários análogos foram sintetizados com alteração conformacional, possuem meia-vida maior por menor suscetibilidade à clivagem por peptidases e maior afinidade de ligação com os receptores. Enquanto a meia-vida do GnRH é de 4 min, a de alguns GnRHa podem chegar a 3 h, por isso recebem o nome de superagonistas.

A administração de GnRH (ou seus agonistas) nos bovinos ocasiona secreção aguda de LH e de FSH, que permanece com a concentração elevada por 3 a 5 h. A administração subcutânea diária de 100 µg de GnRHa provoca uma estimulação inicial da secreção de gonadotrofinas por um período de 2 semanas, com posterior diminuição da quantidade dos receptores para GnRH nos gonadotrofos, deprimindo o eixo hipófise-gônada.

Foram desenvolvidos antagonistas de GnRH de terceira geração com maior potência, longa ação (até 10 dias), solúveis em água e com baixa liberação de histamina que já estão sendo comercializados (Cetrorelix®, Abarelix® e Ganirelix®). Outros antagonistas ainda em fase de registro são o Teverelix®, Degarelix®, Ozarelix®, Azaline β® e Acilina®. Os antagonistas podem ser utilizados no tratamento de neoplasias hormônio-dependente ou como contraceptivo com a vantagem de produzir rápida supressão gonadal, sem a fase inicial de estimulação observada quando se utilizam superagonistas.

Há alguns anos foi descrito em aves um inibidor endógeno da secreção de gonadotrofinas que recebeu o nome de GnIH. Posteriormente este hormônio foi encontrado no hipotálamo de vários vertebrados, incluindo mamíferos. O GnIH inibe a secreção de LH na hipófise, diminui a frequência do comportamento reprodutivo em

roedores e tem a sua expressão aumentada em ovelhas expostas a dias longos.

Usos e posologia

Por ser uma molécula pequena (decapeptídio), o GnRH apresenta pouca atividade antigênica quando administrado em outra espécie, podendo até ser administrado como aerossol nasal. Em função da dose e frequência de administração, pode tanto estimular quanto inibir a atividade gonadal. Com relação ao efeito na liberação de LH e de FSH, existem diferenças marcantes entre o GnRH e seus agonistas. Normalmente os hormônios modificados (com d-aminoácidos na posição 5 e etilamina no lugar da glicina da posição 10) têm maior meia-vida e afinidade para o receptor; considerando o GnRH com potência 1, a buserelina tem potência relativa 20, a deslorelina 114 e a histrelina, 210.

Como ativador da função gonadal, o GnRH ou seus agonistas são indicados no tratamento do hipogonadotrofismo fisiológico pós-parto, nos casos de atraso da puberdade, no anestro de origem hipotalâmica e na tentativa de reversão do criptorquidismo bilateral. Nos machos a administração de GnRH melhora a libido, eleva a concentração de testosterona sérica, aumentando a espermatogênese.

Em garanhões o GnRH pode ser usado para avaliar a funcionalidade do eixo reprodutivo; uma única dose (25 µg pela via intravenosa) seguida de 4 coletas de sangue (a cada 30 min) para quantificação de LH e testosterona permite a avaliar a resposta hipofisária e gonadal. Outro teste pode ser feito fora da estação de monta com administração de três doses (5 µg de GnRH) a cada hora e coletas de sangue a cada 30 min por até 6 h após o tratamento (para quantificar LH e testosterona). Garanhões subférteis ou inférteis respondem menos ao GnRH após a segunda ou terceira aplicação, sugerindo um problema na hipófise por falta de reserva de LH.

Uma única administração de GnRH (Gonadorelin® 10 µg) entre os dias 12 e 14 após a inseminação elevou a concentração de progesterona sérica e aumentou a duração da fase luteínica em vacas, provavelmente pelo efeito luteotrófico do LH, porém não aumentou a taxa de prenhez. Da mesma forma, os resultados da administração de GnRHa para aumentar a prenhez das receptoras de embrião também não foram significativos, embora os agonistas tenham aumentado a produção de progesterona pelo corpo lúteo.

O GnRH exógeno próximo à detecção do estro pode contribuir para o aumento da taxa de concepção na primeira inseminação pós-parto em vacas com baixa taxa de concepção, porém é difícil recomendar a administração de GnRH como alternativa para aumentar a fertilidade em todos os rebanhos.

Em bovinos, o GnRH também pode ser utilizado para o tratamento de ovários císticos. Um dos principais fatores que contribuem para a formação de cistos ovarianos é a deficiência da concentração de LH. Como o GnRH ou seus agonistas induzem um pico de secreção de LH entre 2 e 3 h após sua aplicação, estes têm sido empregados com sucesso no tratamento de cistos ovarianos. O LH pode induzir a luteinização tanto do cisto como de folículos maduros, repercutindo no aumento da concentração de progesterona e resulta em uma fase luteínica normal, com o estro fértil 30 dias após sua administração. Como a progesterona inibe a secreção de gonadotrofinas ocorre um aumento nas reservas hipofisárias de LH, facilitando a ovulação, após a regressão do corpo lúteo. Um protocolo interessante é associar uma aplicação de GnRH (8 µg) com a introdução de um implante com 1,9 g de progestógeno por 9 dias e administrar prostaglandina 2 dias antes de remover o implante. O GnRH inicial estimula o recrutamento de uma onda folícular que se desenvolverá durante a presença de progesterona, como ocorre em protocolos de inseminação artificial em tempo fixo, descritos no *Capítulo 27*. Como contraceptivo, a administração contínua de GnRH ou de um superagonista suprime a espermatogênese e inibe a ovulação.

QUADRO 28.2 Usos e posologia do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH ou análogos sintéticos) em Medicina Veterinária.

Animal	Finalidade terapêutica	Posologia	Especialidade farmacêutica
Égua	Antecipar a ovulação no anestro sazonal	25 a 125 µg, IM, 2 vezes/dia	Acetato de deslorelina (Sincrorrelin®)
Garanhões	Melhorar comportamento reprodutivo	25 µg, SC, a cada 3 h, por 12 dias, associar a testosterona 5 µg/kg dias alternados	Cystorelin®

	Melhorar a libido	0,05 mg	Cystorelin®
Touros	Aumentar a concentração de testosterona	100 µg/touro, dose única	Ovurelina (Receptal®)
Vacas	Interromper o anestro pós-parto	250 µg/vaca, IM, dose única	Fertagyl®
	Tratar ovários císticos	0,5 mg/vaca, dose única	Agonista de GnRH
Ovelhas	Sincronizar ovulação e aumentar a ninhada	20 µg/ovelha, 2 a 3 h antes da IA	Gonavet Veyx®
Carneiros	Aumentar concentração de testoterona	100 µg/carneiro, dose única, IM	Ovurelina
Cabras	Induzir a ovulação	50 µg/cabra, 10 dias após a inseminação	Gonavet Veyx®
Búfalos	Melhorar desempenho reprodutivo em animais de central de IA	200 µg/búfalo, por 3 dias consecutivos, IM	Cystorelin®
Búfalas	Interromper o anestro pós-parto	500 µg/búfala, IM, dose única	Fertagyl®
Porcas	Sincronizar a ovulação	50 µg/porca em porcas de 1ª ou 2ª cria	Gonavet Veyx®
Varrão	Aumentar níveis de testosterona	Implante com 1 mg/varrão	Zoladex®
Cadela	Reduzir carcinoma e adenocarcinoma mamário	60 µg/kg a cada 21 dias por 540 dias	Zoladex®
Gata	Induzir a ovulação	250 µg no 2º dia de cio	Cystorelin®

IA: inseminação artificial; IM: via intramuscular; SC: via subcutânea.

A resposta dos gonadotrofos ao GnRH varia ao longo do ciclo estral, por ação dos esteroides gonadais sobre a hipófise modulando o número de receptores. Em cães o tratamento mensal com Decapeptil® (50 mg/kg) diminuiu o tamanho da prostata (após 3 meses de tratamento), produzindo uma atrofia reversível. No Quadro 28.2 são apresentadas, algumas possíveis aplicações do GnRH em Medicina Veterinária.

Nos casos em que se busca a redução da fertilidade, a produção de anticorpos contra o GnRH pode ser induzida. A conjugação de várias moléculas de GnRH sintético com uma proteína de molusco (*blue protein*) estimulou a produção de anticorpos contra o GnRH e pode ser uma alternativa como contraceptivo de longa duração em cervos, suínos e bovinos. Outra possibilidade é a produção de GnRH recombinante (uma cópia ou três por molécula) associado a fragmento de IgG humano e um peptídio viral (MVP), que estimulou a produção endógena de anticorpos contra GnRH. A limitação da *castração imunológica* é que esta não pode ser revertida e há a individualidade da resposta imune, tanto quanto à intensidade quanto ao tempo de duração do efeito esperado.

Hormônio liberador de tireotrofina

O controle hipotalâmico sobre o eixo hipófise-tireoide é exercido pela ação do hormônio liberador de tireotrofina (TRH) nos tireotrofos hipofisários. O TRH induz a secreção de tireotrofina (TSH) que estimula a síntese de tiroxina (T_4) pela tireoide, além de interferir na secreção de outros hormônios hipofisários, principalmente a prolactina. O TRH é um tripeptídio (piro) Glu-His-Pro-NH_2, identificado há mais de 30 anos, que apresenta meia-vida de 2 a 6 min, dependendo da atividade da aminopeptidase prioglutamil. Os neurônios secretores estão distribuídos por todo o hipotálamo, com maior concentração no núcleo paraventricular, e se projetam para os capilares fenestrados da eminência mediana; lesões neste núcleo podem causar hipotireoidismo hipotalâmico.

O T_4 secretado pela tireoide exerce uma pequena retroalimentação negativa no hipotálamo, mas atua principalmente na hipófise, diminuindo a resposta do tireotrofo ao TRH. Nos animais (não em seres humanos), o estímulo da mamada aumenta a liberação de TRH. Esta relação entre a liberação de TRH e de prolactina faz

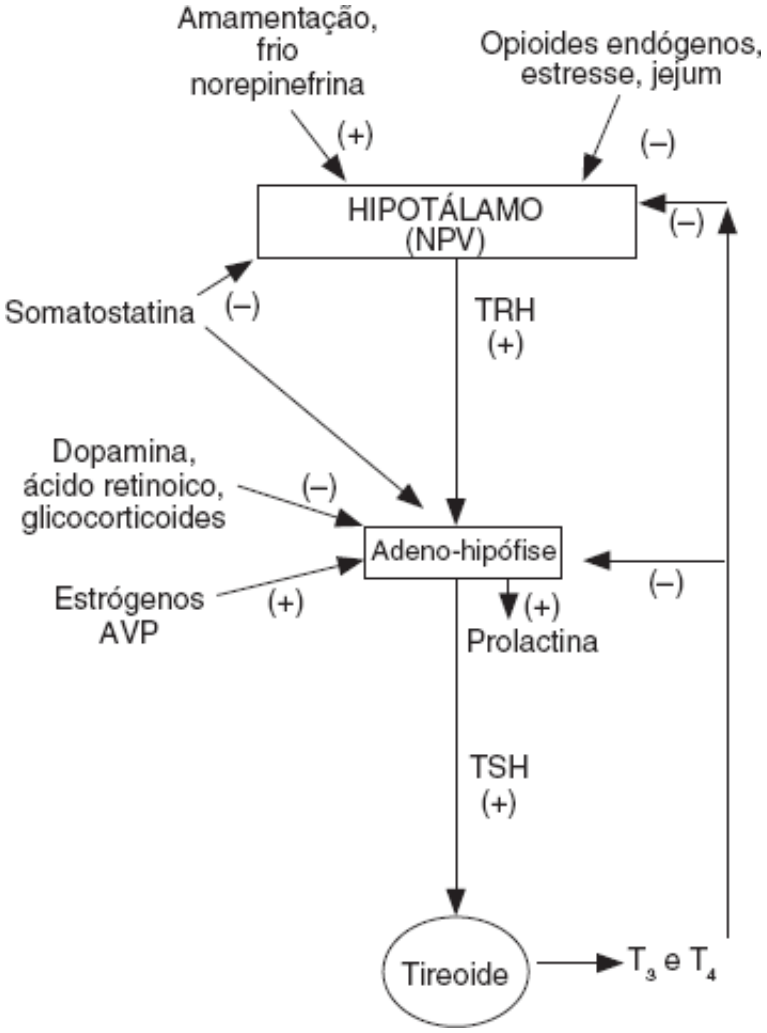
com que animais hipotiróideos, (com concentração elevada de TRH) apresentem hiperprolactinemia. Éguas tratadas com TRH (5 µg/kg) responderam com aumento da secreção de prolactina e diminuição no número e tamanho dos folículos ovulatórios.

A secreção do TRH aumenta após estímulos noradrenérgicos e pode ser inibida por opioides endógenos. Quando um animal é exposto ao frio, ocorre aumento na liberação de TRH e de TSH por estímulo noradrenérgico central; portanto, o bloqueio de receptores alfa-adrenérgicos inibe a liberação de TSH em resposta ao frio.

Os sinais estimulatórios que chegam aos neurônios secretores de TRH são oriundos de fibras catecolaminérgicas ascendentes do *locus ceruleus* e outros núcleos cerebrais. A retroalimentação negativa sobre a expressão gênica de TRH ocorre diretamente nos neurônios liberadores por ação dos hormônios tireoidianos, independemente de bloqueio catecolaminérgico. Nos casos de hipotireoidismo, observa-se um aumento na quantidade de mRNA pró-TRH no núcleo paraventricular (Figura 28.3). Apesar de os hormônios da tireoide não serem essenciais à vida, são necessários para o crescimento e a reprodução dos animais. A deficiência de TRH, de TSH, e consequentemente a diminuição da liberação dos hormônios da tireoide causa diminuição da taxa metabólica e compromete outras funções do organismo.

Mecanismo de ação

Quando o TRH se liga aos receptores na membrana dos tireotrofos hipofisários, ativa a via da fosfolipase C, iniciando a hidrólise do fosfatil inositol, produzindo IP_3 e DAG (de maneira semelhante à descrita para o GnRH), estimulando a síntese da subunidade β-TSH e a secreção de TSH. Um efeito importante do TRH está relacionado com a atividade biológica do TSH, determinada pela glicosilação após a transcrição. Esta precisa estar completa ao final da síntese no tireotrofo para que o TSH possa ativar a adenilciclase na membrana das células da tireoide.



■ **Figura 28.3** Representação esquemática da regulação central da síntese e da secreção dos hormônios da

tireoide. Os sinais positivos representam estimulação e os sinais negativos (–), inibição. Adaptada de Nunes, 2008.

O aumento do cálcio citosólico nos tireotrofos promove a contração dos microfilamentos e a descarga dos grânulos contendo TSH nos capilares fenestrados da hipófise. A quantidade de TSH secretada depende também do número de receptores para TRH nos tireotrofos. Hormônios tireoidianos e glicocorticoides diminuem a quantidade de receptores para TRH nos tireotrofos. Por outro lado, estrógenos facilitam a produção destes receptores, o que explica a maior resposta ao TRH nas fêmeas que nos machos, bem como a variação da resposta da hipófise ao TRH durante o ciclo estral. A desativação do TRH ocorre pela ação de peptidases e desaminases plasmáticas, provavelmente estimuladas pelos hormônios da tireoide.

Em função da ampla distribuição da síntese de TRH em outras regiões do SNC, fora da área hipotálamo-hipófise, fica evidente que o TRH deve também mediar outras funções do SNC. Além de modificar o comportamento dos animais, o TRH apresenta efeito analéptico em animais narcotizados ou com concussão, reversão de deficiências cognitivas produzidas por drogas ou procedimentos e melhora de déficits neurológicos provocados por lesão cerebelar ou espinal. Em função das ações no SNC, o TRH tem sido usado em humanos no tratamento de epilepsia (*síndrome de Lennox*).

Efeitos terapêuticos

Apesar de a secreção do TSH em resposta à estimulação pelo TRH ser influenciada por outros fatores, o TRH ainda é utilizado no diagnóstico de disfunções endócrinas. Tanto nos casos de hipertireoidismo primário (hiperatividade da tireoide) quanto nos de hipotiroidismo primário, a administração de TRH não aumenta a concentração de T_4, mas o inverso ocorre nos animais com hipotireoidismo secundário. A concentração de TSH em pacientes normais começa a aumentar 5 min após a administração de TRH e atinge o máximo em 30 min, retornando a concentrações basais após 3 h, enquanto a concentração de T_3 se eleva após 3 h e a de T_4 após 8 h. Cães mais novos (11 semanas) apresentaram maior aumento na concentração de TSH (120%) e em menor tempo (15 min) que cães mais velhos (12 anos, 24% aos 30 min), mostrando que a idade interfere na resposta da hipófise ao TRH. A administração de TRH em bovinos aumentou tanto a secreção de TSH quanto a de GH por aumentar a eficiência do hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH) em secretar GH.

Conforme comentado anteriormente, os estrógenos aumentam a secreção de TSH em resposta ao TRH (as fêmeas respondem mais que os machos, principalmente na fase folicular), sendo a resposta maior à noite que durante o dia. Demonstrou-se também que cabras hipotireóideas apresentaram maior suscetibilidade para a formação de cistos foliculares, sugerindo uma interação negativa entre o TRH e TSH e os receptores para gonadotrofinas nos ovários ou uma inibição central entre estes dois grupos de hormônios (TRH, TSH e GnRH).

Animais tratados com prednisolona apresentaram diminuição na concentração sérica de T_3 e de T_4, o que pode comprometer o teste de função da tireoide pelo TRH.

Usos e posologia

Um resumo das principais aplicações clínicas do TRH pode ser encontrado no Quadro 28.3. Como, na maioria das espécies a resposta da tireoide (secretando T_3 e T_4) é maior após a administração de TSH quando comparada ao TRH, recomenda-se o teste com TSH, quando se suspeitar de disfunção primária da tireoide. O hipotireoidismo primário é uma das endocrinopatias mais comuns em cães e normalmente é causado por tireoidite linfocítica ou por atrofia dos folículos da tireoide. Os sinais incluem letargia, alterações na pele e no pelo, incluindo alopecia com hiperpigmentação. Porém, os resultados quanto ao uso do TRH para o teste estimulatório da tireoide em cães são contraditórios. O hipotireoidismo também é a principal disfunção da tireoide descrita em equinos, sendo normalmente observada em neonatos, apesar de acometer também os adultos. Como o TRH em equinos também estimula a secreção de cortisol, foi sugerido que este poderia ser utilizado para o diagnóstico de adenoma hipofisário, que repercute em síndrome de Cushing, porém há discordâncias quanto a esta possibilidade. Diferente da maioria das espécies, nos felinos o problema endócrino mais diagnosticado é o hipertireoidismo, caracterizado por diminuição do peso (em até 50%) e alterações na pele e no pelo, além de modificações comportamentais.

Outros efeitos do TRH incluem a estimulação simpático-adrenal e a concentração de vasopressina, associando o aumento da pressão arterial ao da frequência cardíaca, o que pode ser interessante para animais em choque circulatório, uma vez que melhora o desempenho cardiovascular. Em função da sua ação difusa no SNC, o TRH pode estimular a atividade locomotora e a respiração, além de causar hipertermia. Com esses efeitos o TRH pode ser empregado para antagonizar a narcose induzida por medicamentos depressores centrais, como o pentobarbital e o etanol. O TRH também se opõe aos efeitos depressores e catalépticos dos opioides, sem interferir na analgesia.

Outra possível utilização do TRH é na síndrome do mau ajustamento neonatal, uma vez que os hormônios da tireoide aumentam a síntese de fator surfactante no pulmão imaturo do neonato. Por ser pequeno (tripeptídio), o TRH atravessa a barreira fetoplacentária, aumentando a produção de hormônios da tireoide no feto; por isso o TRH pode ser associado ao tratamento com glicorticoides em fêmeas com risco de parto prematuro.

Foram desenvolvidos agentes sintéticos (taltirelin e rovatirelin, este último um análogo três vezes mais potente que o primeiro) que mimetizam a ação do TRH, com a vantagem da possibilidade da administração oral devido à facilidade de atravessar a mucosa intestinal, bem como a barreirahematencefálica, além de apresentarem maior meia-vida que o TRH. Por estimularem o sistema simpático e aumentarem a atividade motora, os análogos sintéticos do TRH podem ser utilizados para tratar degeneração espinocerebelar. Quando administrado de forma tópica (100 nM), o taltirelin acelerou a cicatrização de feridas cutâneas.

QUADRO 28.3 Usos e posologia do hormônio liberador de tireotrofina (TRH) em Medicina Veterinária. Ha análogos sintéticos (taltirelin e rovatirelin) que são mais potentes, apresentam maior meia-vida e podem ser administrados pela via oral.

Animal	Finalidade	Administração
Bovinos (novilhas)	Teste da função da tireoide	1 µg/kg ou 400 µg/novilha, IV
	Diminuição da deposição de gordura	GHRH 1 µg/kg/dia + TRH 1 µg/kg/dia durante 86 dias
Vacas	Teste da função da tireoide	100 µg/vaca, IV
Equinos	Teste da função da tireoide	1 mg/cavalo, IV
	Aumento da prolactina	0,2, 0,5 ou 1 mg/égua, IV
Cães	Teste da função da tireoide	5 a 10 µg/kg
	Aumento da liberação de T_4	0,1 mg/kg
Felinos	Teste da função da tireoide	100 µg/felino
Suínos	Aumento da produção leiteira e do peso à desmama dos leitões	100 ou 1.000 mg/dia na alimentação no pós-parto
	Aumentar a liberação de prolactina e T_4	5 a 624 µg/suíno, IM, ou 0,5 a 62,5 mg oral
	Teste de função da tireoide	0,5 µg/kg, IV
Aves	Aumento no percentual de linfócitos	T_3 e (1 ppm) + TRH (1 ppm) na ração

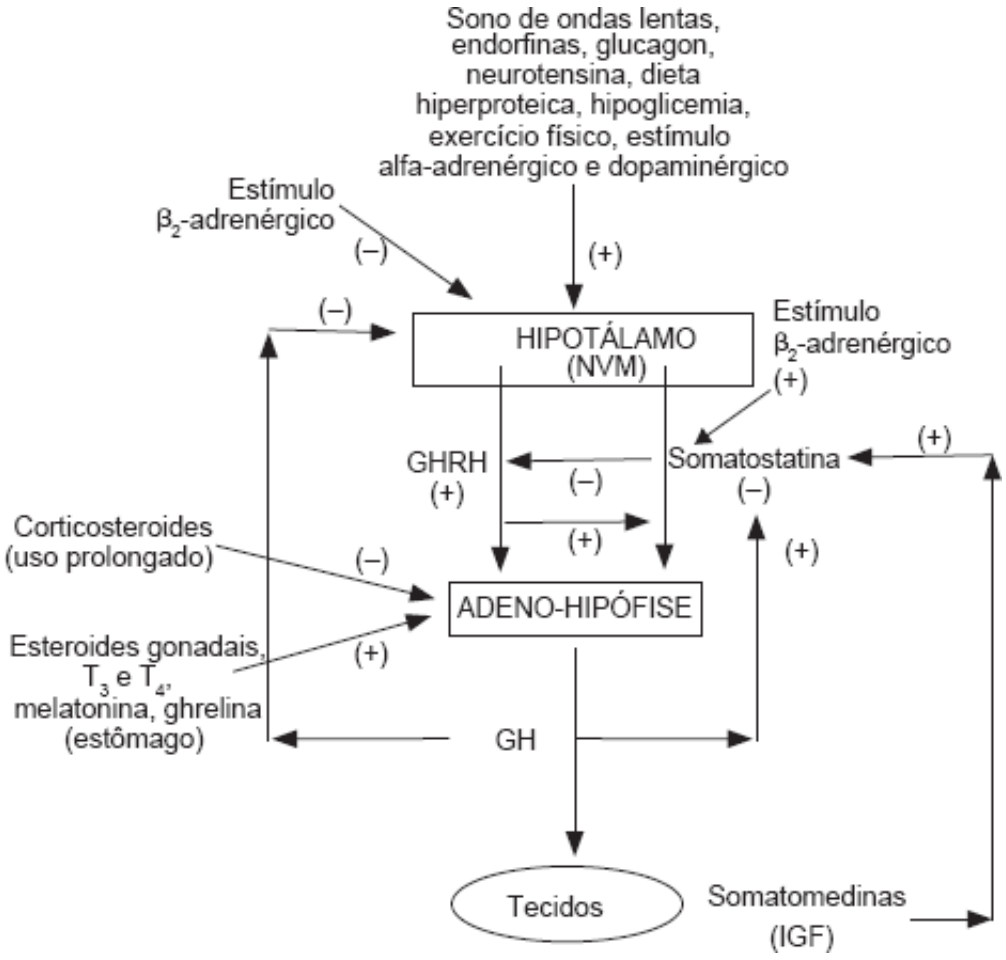
IM: via intramuscular; IV: via intravenosa.

Hormônio liberador de hormônio do crescimento

O hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH), também chamado de somatoliberina ou somatocrinina, apresenta secreção pulsátil semelhante ao GnRH. Teve a sua estrutura identificada em 1982,

apresentando o GHRH humano elevada identidade estrutural com várias espécies de animais domésticos, 93% com os suínos e 88% com os bovinos e caprinos. Os neurônios produtores de GHRH se concentram no núcleo ventromedial do hipotálamo, região sensível à hipoglicemia e responsável pelo comportamento de ingestão de alimento; seus axônios chegam aos capilares do sistema porta-hipofisário na eminência mediana, onde liberam o GHRH. Um peptídio (28 aminoácidos), secretado pela mucosa do estômago foi identificado em 1999, e como estimulava a secreção de GH foi denominado de ghrelina; este age no hipotálamo provocando um potente efeito orexigênico, além de promover um balanço energético positivo, aumentando a adipogênese, e estimular o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Foi observado que imediatamente antes da alimentação em ovelhas ocorre um aumento abrupto da ghrelina acompanhado pela elevação da concentração do GH durante a alimentação. Por outro lado, durante a alimentação a concentração de ghrelina diminui tanto em vacas quanto em ovelhas, em decorrência da estimulação parassimpática. Foi demonstrado que antagonistas colinérgicos aumentam a concentração de ghrelina. Dados de algumas espécies sugerem que a ghrelina apresenta efeito inibidor sobre a atividade reprodutiva.

A secreção de GHRH pode ser estimulada por endorfinas, glucagon e neurotensina, e também pelo estresse por exercício físico, dietas hiperproteicas, hipoglicemia e durante o sono de ondas lentas. Apesar da produção central, vários tecidos neoplásicos (periféricos) podem secretar GHRH que em excesso provoca acromegalia. Como o GH não possui alvo específico, a retroalimentação aparentemente acontece pelas somatomedinas ou IGFs (*insulin-like growth factor*) produzidos pela ação do GH nos tecidos. Os IGFs estimulam a secreção de somatostatina que inibe a secreção de GH. Os esteroides gonadais (progesterona, estrógeno e testosterona), bem como os hormônios da tireoide aumentam a concentração de GH, enquanto a exposição prolongada a concentrações elevadas de glicocorticoides suprime a secreção de GH (Figura 28.4). Em cães não é rara a superprodução de GH por elevação na concentração de progestógenos (endógenos no metaestro ou exógenos de contraceptivos) e embora a cadela responda mais ao GHRH durante o metaestro, constatou-se que o GH secretado em resposta à progesterona é produzido no epitélio dos ductos da glândula mamária e não na hipófise.



■ **Figura 28.4** Representação esquemática da regulação da síntese e da secreção de hormônio do crescimento

(GH) no eixo hipotálamo-hipófise. Os sinais positivos (+) representam estimulação e os sinais negativos (–), inibição. Adaptada de Nunes, 2008.

O estímulo à síntese e à secreção de GH pelos somatotrofos hipofisários acontece após a ligação do GHRH com receptores específicos (Gs) acoplados à adenilciclase. O GHRH aumenta a taxa de transcrição de mRNA, a proliferação de somatotrofos e a secreção de GH, sendo que os glicorticoides (por pouco tempo) aumentam a resposta dos somatotrofos ao GHRH, provavelmente por aumentarem a síntese de receptores. Em humanos, a administração intravenosa de 100 a 200 µg de GHRH resulta na liberação de GH em 5 min, porém as concentrações máximas são observadas em 30 a 60 min. Com meia-vida de 40 a 50 min, o GHRH exerce pouco efeito de regulação negativa sobre seus receptores; desta forma, o aumento da dose de GHRH aumenta a liberação de GH, embora um padrão de secreção pulsátil seja necessário para o ótimo crescimento e desenvolvimento do animal. Os machos possuem mais mRNA para GHRH no hipotálamo que as fêmeas, e a castração diminui esta diferença.

Usos e posologia

A administração do GHRH é usada na avaliação da função hipofisária. É importante lembrar que a ausência prolongada de estímulo pelo GHRH resulta em atrofia dos somatotrofos e, consequentemente, diminuição da resposta secretora da hipófise. Como vários fatores estimulam a secreção de GH (arginina, L-dopa, ácido glutâmico, N-metil-aspartato, ou a hipoglicemia induzida pela insulina), qualquer desequilibrio no meio interno também interfere na resposta.

Nos suínos, a administração prolongada de GHRH provoca elevação contínua na secreção de GH, sem diminuição da responsividade da hipófise. Em função da semelhança estrutural, vários experimentos demonstraram a habilidade do hGHRH em estimular a secreção de GH em suínos; a dose de 40 µg/kg resultou em maior pico de GH. O tratamento de novilhas com GHRH (1 µg/kg/d) resultou em uma pequena melhora na *performance* da carcaça do animal. Em cães, o tratamento com 1 µg de hGHRH/kg provocou elevação na concentração de GH. Pode ser utilizado para avaliar a função hipofisária, sem sofrer interferência da associação de outros fatores de liberação (ACTH, GnRH, ACTH). Alguns cães com síndrome de Cushing apresentaram menor resposta dos somatotrofos ao GHRH e ao agonista α_2-adrenérgico clonidina (20 a 30 µg/kg pela via intravenosa). Outro estimulador da secreção de GHRH é a xilazina. Há relatos de que a medetomidina (40 µg/kg pela via intramuscular), outro agonista adrenérgico α_2 também estimula a secreção de GH, além de deprimir a insulinemia, aumentando a glicemia.

Somatostatina ou hormônio inibidor da liberação de GH

A somatostatina (SS) foi isolada em 1973 a partir do hipotálamo de ovinos. Pode apresentar 14 (S-14) ou 28 (S-28) aminoácidos, e embora a última possa ser um pró-hormônio da primeira, ambas as formas têm ação predominantemente inibitória, tanto para a secreção de GH quanto para a secreção de TSH. São encontradas em vários tecidos extra-hipotalâmicos, como no sistema gastrintestinal, na placenta e na medular da adrenal, possuindo outras funções além do controle da secreção de hormônios hipofisários.

Filogeneticamente, a SS que aparece em invertebrados primitivos, como alguns protozoários, surgiu antes do glucagon e dos peptídios pancreáticos. Inibe a secreção salivar, diminui a secreção de ácido clorídrico (S-14) e de pepsina; no pâncreas inibe a secreção de insulina (S-28) e glucagon (S-14). Nos intestinos pode causar má absorção e diarreia aquosa, e também reduz a filtração glomerular, diminuindo o volume urinário.

Mecanismo de ação

A SS exógena bloqueia a secreção de GH em resposta a vários estímulos farmacológicos e fisiológicos. Após a ligação com os receptores de membrana (pertencentes à superfamília dos receptores ligados à proteína G) o seu mecanismo de ação envolve basicamente a depressão da exocitose, por ativar proteínas ligadoras de guanina que diminuem o cAMP, aumentando o efluxo de potássio e reduzindo a concentração do cálcio citosólico. Quando se interrompe a administração de SS, a secreção de GH se eleva rapidamente, sugerindo que a mesma não inibe a síntese do hormônio. A meia-vida da somatostatina é pequena (menos de 3 min),

sendo metabolizada por endopeptidases no SNC, no plasma e no fígado.

Usos e posologia

Os análogos sintéticos da SS (p. ex., o acetato de octreotida que se liga principalmente aos receptores do tipo SSTR-2 e SSTR-5) possuem maior meia-vida e seletividade de ação que a SS endógena. Podem permanecer na circulação por mais de 3 h, apresentando potencial de redução da secreção do GH 45 vezes maior que a SS endógena. Os preparados com polímeros biodegradáveis podem liberar lentamente o análogo por um período de 14 a 28 dias. Têm como principal aplicação terapêutica o tratamento de acromegalia em seres humanos. O Sandostatin® LAR possui apresentações de 10, 20 ou 30 mg e também pode ser utilizado no tratamento de tumor gastroenteropancreático secretor de peptídio intestinal vasoativo (VIP) ou outros tumores, como o osteossarcoma ou o condrossarcoma. Em função dos efeitos supressores no sistema gastrintestinal, o octapeptídio pode ser usado para o tratamento de diarreia associada a ileostomia e neuropatia diabética; também pode ser utilizado no tratamento de úlceras pépticas e para inibir a secreção pancreática em animais com fístula pancreática. Pode ser indicado ainda em condições hemorrágicas da porção superior do trato gastrintestinal. A SS altera a hemodinâmica esplênica, além de aumentar a pressão do esfíncter esofágico inferior, reduzindo o fluxo de sangue no plexo submucoso do esôfago e em varizes esofágicas. Os análogos sintéticos da somatostatina também são utilizados para o tratamento de complicações do diabetes (como retinopatia, nefropatia e obesidade); apresentam ainda ação anti-inflamatória e antinociceptiva. Foi demonstrado que a ativação de receptores de somatostatina está relacionada com o torpor no período de hibernação do *hamster*.

Alguns trabalhos não encontraram efetividade do octapeptídio no tratamento de acromegalia em cães e gatos. Convém lembrar que, na maioria das vezes o aumento de secreção de GH na cadela tem origem nos ductos da glândula mamária, em resposta à progesterona. Nesses casos, a ovário-histerectomia ou a supressão de administração de progesterona exógena é suficiente para diminuir a concentração de GH. Existe também um tetradecapeptídio (Stilamin®) idêntico ao hSS, com apresentações de 250 µg ou 3 mg do princípio ativo; pode ser utilizado como terapia adjuvante para melhorar o sintoma clínico da obstrução intestinal simples.

Hormônio liberador de corticotrofina

A partir do hipotálamo de ovinos, o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) foi isolado, sequenciado e sintetizado em 1981. Existe uma grande semelhança (83%) entre o CRH humano e o ovino (oCRH), respondendo o CRH humano à administração de ambos. Estruturalmente, apresenta 41 resíduos de aminoácidos, sendo expresso em outros tecidos além do hipotálamo. É sintetizado nos núcleos paraventriculares e liberado na eminência mediana do hipotálamo, age na hipófise aumentando a síntese de pró-opiomelanocortina (POMC) e a secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), de β-endorfina e de hormônio melanotrófico (MSH). Outros peptídios (AVP, ocitocina, angiotensina II e colecistocinina) também exercem efeito estimulatório sobre a liberação de ACTH. Ainda, a epinefrina e a norepinefrina possuem ação sinérgica com o CRH na estimulação da secreção de ACTH e β-endorfina.

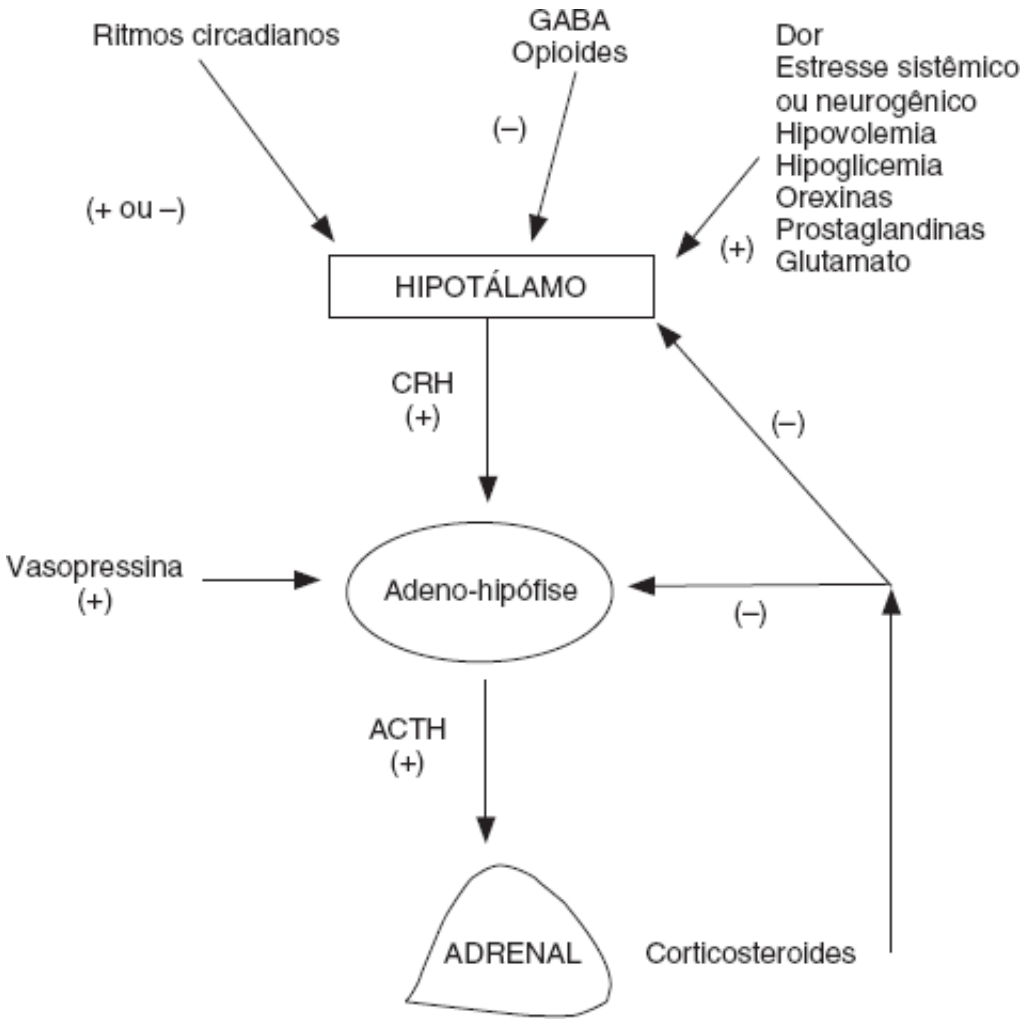
Os estímulos para a liberação do CRH determinam a secreção deste nos vasos porta-hipofisários. Os corticosteroides produzidos pela ação do ACTH na adrenal exercem retroalimentação negativa sobre o hipotálamo-hipófise, assim como os corticosteroides exógenos. Os neurônios hipotalâmicos produtores de CRH também recebem influência de várias regiões do SNC, o trato solitário influencia os núcleos paraventriculares hipotalâmicos, por meio de sinais oriundos do coração, pulmão e sistema digestório. A maioria das aferências responde primariamente a estímulos hemodinâmicos (hipotensão), metabólicos (hipoglicemia) e psicológicos (imobilidade ou dor). Nos casos de estresse, tanto o hipotálamo quanto a hipófise parecem responder menos à retroalimentação negativa dos esteroides produzidos pelo córtex da adrenal. Provavelmente, aferências de outras partes do SNC alteram o limiar (*set point*) de resposta aos glicocorticoides, impedindo o bloqueio da secreção de CRH e de ACTH durante o estresse (Figura 28.5). De maneira geral, uma liberação basal de CRH é necessária para manter a secreção de ACTH, existindo, portanto, uma ação permissiva ou moduladora de outros estímulos mais fracos.

Outros hormônios ligados à família do CRH foram identificados e caracterizados: a urotensina com potente

atividade vasoconstritora (possui homologia estrutural à somatostatina) e a urocortina (com 66% de homologia com a urotensina e 45% com o CRH) que participa na termogênese mobilizando tanto o tecido adiposo marrom quanto aumentando a atividade muscular e apresenta ação protetora dos cardiomiócitos.

Usos e posologia

Não existe indicação terapêutica para a administração de CRH. No entanto, este pode ser utilizado para avaliar a resposta secretora da hipófise nos animais em quadros de hipoadrenocorticismo ou no diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing. A administração de 1 µg/kg de ovino CRH (oCRH) no cão provocou aumento de ACTH e cortisol em poucos minutos. Em animais com hábitos diurnos recomenda-se o teste no fim da tarde, quando a concentração de cortisol está diminuindo, acentuando a resposta dos corticotrofos ao CRH. Para o desafio com CHR em bezerros, é recomendado pelo menos 0,1 µg/kg de bCRH pela via intravenosa, seguido de coletas seriadas de sangue entre 20 e 90 min após a injeção. A hipófise dos bezerros parece menos sensível ao CRH que a de outros mamíferos. Podem-se avaliar situações de ativação crônica do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em cavalos adultos desafiando a hipófise com 0,01 mg de oCRH/kg e coletar amostras de 10 a 180 min.



■ **Figura 28.5** Representação esquemática da regulação da síntese de corticosteroides. Os sinais positivos (+) representam estimulação e os sinais negativos (–), inibição. Adaptada de Nunes, 2008.

Tanto nos cães com síndrome de Cushing como nos com hipofunção da adrenal, a administração de 1 µg de oCRH/kg causou exagerada elevação do ACTH e cortisol quando os animais apresentavam disfunção na hipófise. Os cães com fonte ectópica do hormônio, tumores ou disfunção da adrenal não responderam ao estímulo com CRH e podem não responder à supressão pela dexametasona. A elevada concentração de cortisol nos indivíduos com síndrome de Cushing pode interferir na resposta da adrenal.

Em ovinos, a secreção de ACTH em resposta ao oCRH diminui na fase aguda da infecção por *Trypanossoma congolensis*, porém aumenta na fase crônica, explicando a hiperplasia adrenal observada nos animais infectados. Existem inibidores da monoamina oxidase B (MAO-B), como a selegilina (L-Deprenyl®,

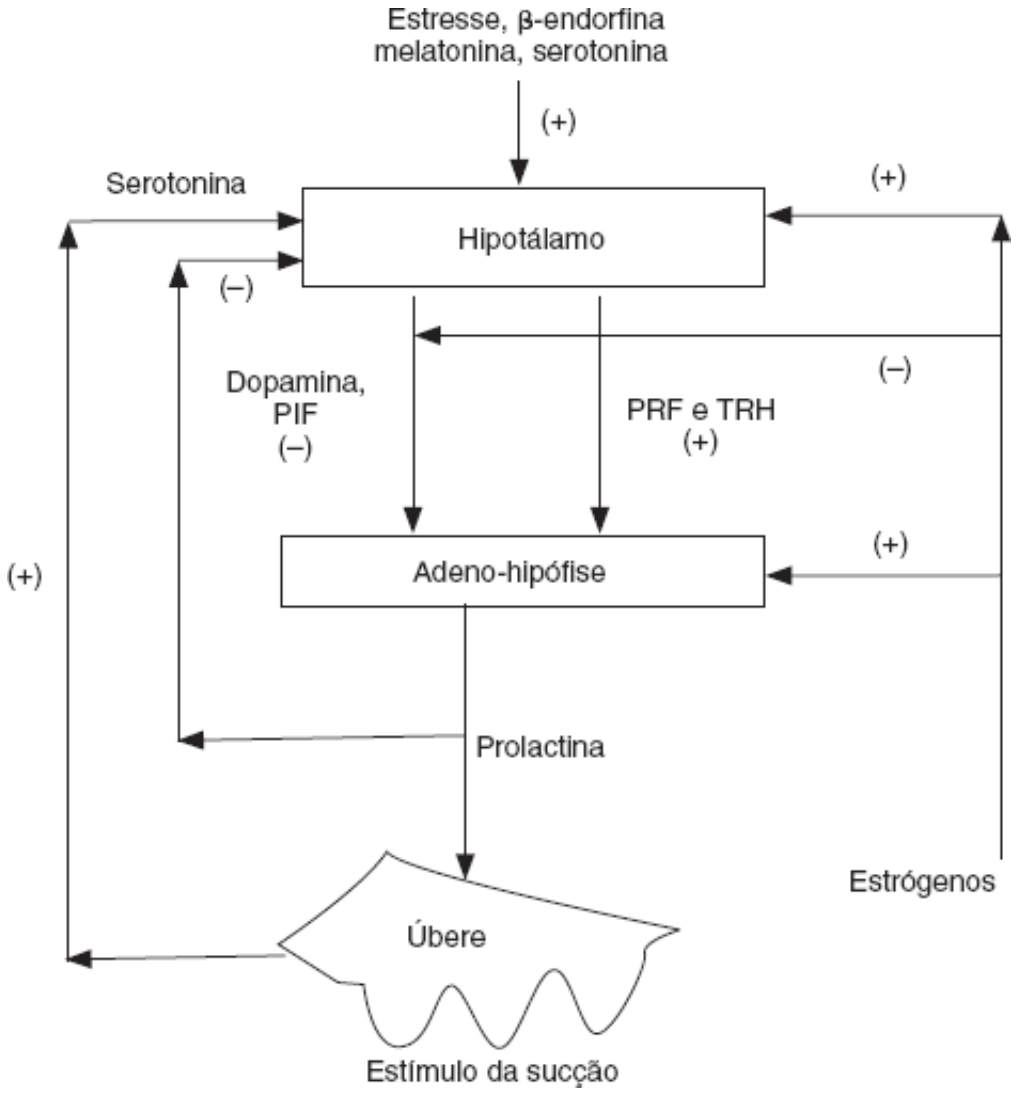
Anipryl®)), que interferem na secreção de cortisol: o tratamento isolado com selegilina (2 mg/kg, diário por 6 meses) não foi suficiente para controlar o hiperadrenocorticismo dependente da hipófise em cães. Existe também um antagonista não proteico de CRH-1, chamado antalarmina, que bloqueou a secreção de ACTH em ratos (20 mg/kg, IP) expostos ao estresse.

Foi relatada tanto em cães como em equinos supressão da produção de cortisol provocando a síndrome da "insuficiência de corticosteroide relacionado à doença crítica" que pode contribuir para morbidade e mortalidade provocada pela doença. A causa parece ser a supressão direta nos diferentes componentes do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; nesses casos a reposição com corticosteroide exógeno melhorou o prognóstico.

Os anti-inflamatórios esteroidais, quando administrados por várias semanas, podem provocar diminuição na secreção de CRH e ACTH. Este tipo de insuficiência adrenocortical secundária, de origem iatrogênica, é comum em cães e gatos após terapia prolongada com corticosteroide utilizado como imunossupressor ou anti-inflamatório (ver detalhes no *Capítulo 21*).

Fator liberador de prolactina (PRF)

No hipotálamo foram extraídas e purificadas várias substâncias com capacidade de estimular a secreção de prolactina. Em 1998 foi descrito um peptídio (PrRP – *prolactin releasing peptide*) que, ao ativar um receptor ligado à proteína G, estimulava a secreção de prolactina tanto *in vitro* quanto *in vivo*, e parece ser um fator importante no balanço energético, uma vez que reduz a ingestão de alimentos. A secreção de prolactina também está associada com a resposta ao estresse, a secreção de gonadotrofinas, a secreção de GH e a regulação do sono. Várias substâncias (hormônios e neurormônios) estimulam a secreção de prolactina, tais como TRH (hormônio liberador de tireotrofina), PIV (peptídio intestinal vasoativo) serotonina, bombesina, β-endorfina, angiotensina II, encefalina e melatonina (Figura 28.6).



■ **Figura 28.6** Representação esquemática da regulação da síntese e da secreção de prolactina. Os sinais positivos (+) representam estimulação e os sinais negativos (–), inibição. Adaptada de Nunes, 2008.

Fator inibidor da secreção de prolactina

O efeito inibitório da dopamina (produzida no núcleo arqueado) é a principal ação do hipotálamo sobre a secreção de prolactina. A dopamina liberada na eminência mediana chega à hipófise por meio do sistema porta-hipofisário, diminui a atividade da adenilciclase, a concentração de cAMP e modifica canais de Ca^{2+} nos lactotrofos que inibem a síntese e a secreção de prolactina. A própria prolactina age no hipotálamo, aumentando a atividade da tirosina hidroxilase, que repercute em maior produção de dopamina. A supressão da secreção pela própria prolactina caracteriza um sistema de retroalimentação de alça curta, evidenciado pela presença de receptores de prolactina nos neurônios dopaminérgicos.

Existem receptores para dopamina nos lactotrofos, e a inibição da síntese de dopamina pela α-metil-paratirosina eleva a concentração de prolactina. A bromocriptina é um alcaloide do *ergot*, semissintético, cuja estrutura conformacional é semelhante à da dopamina; apresenta potente atividade agonista dopaminérgica, inibindo a secreção de prolactina por 4 a 6 h; em cães é administrada (10 a 30 µg/kg/dia) pela via oral. A cabergolina também é um agonista dopaminérgico, muito utilizado para inibição da secreção de prolactina em cães (5 µg/kg, oral) possui meia-vida maior (48 h), permitindo uma única administração diária e menos efeitos colaterais que a bromocriprina. Outro medicamento é a metergolina (Contralac®), também derivado do *ergot*, com ação antagonista serotoninérgica (inibe os receptores no hipotálamo) que aumenta a secreção de dopamina endógena. Pode ser administrada por via oral em cães, na dose de 500 µg/kg/dia (em duas doses), mas pode causar efeitos colaterais como vômito e hiperexcitabilidade.

Também há relatos da existência de um peptídio derivado do processamento do GnRH, denominado de peptídio associado ao GnRH (GAP), que inibe a secreção de prolactina. Este peptídio seria o responsável pela supressão dos lactotrofos hipofisários após a estimulação da secreção de gonadotrofinas durante os ciclos estrais. Pelo mesmo raciocínio a falta de secreção de GnRH repercute no aumento da secreção de prolactina, associando a hiperprolactinemia com diminuição da atividade reprodutiva.

A ingestão de alimentos hiperproteicos pode aumentar tanto a produção de cortisol quanto a secreção de prolactina. Podem existir neurotransmissores ou neuromoduladores na dieta que atuam no SNC modificando a biossíntese de catecolaminas e serotonina, influenciando os fatores hipotalâmicos que controlam a secreção de prolactina e ACTH.

HORMÔNIOS DA ADENO-HIPÓFISE

Na adeno-hipófise são produzidas duas categorias de hormônios: uns que são secretados e atuam diretamente nas células dos órgãos-alvo e outros hormônios que exercem seus efeitos de forma indireta, induzindo a produção e/ou secreção de outros hormônios que atuarão em tecidos específicos.

Em geral os hormônios de ação predominantemente direta são os que atuam no metabolismo, tais como a prolactina (Prl) e o hormônio do crescimento (GH). Ao segundo grupo pertencem o hormônio luteinizante (LH), o hormônio foliculoestimulante (FSH), o hormônio tireotrófico (TSH) e o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Na porção intermediária, entre a hipófise posterior e a anterior, são encontradas células secretoras de melanotrofinas (MSH), que dispersam os grânulos de melanina nos melanócitos de peixes e anfíbios. Nos animais superiores existe pouca secreção de MSH, mas este é produzido nas células que secretam pró-opiomelanocortina (POMC); destas células são liberadas lipotrofinas, MSH e opioides endógenos, derivados do processamento pós-transducional da molécula de POMC. Em equinos com idade avançada, há relatos de disfunção da parte intermediária da hipófise, provavelmente por degeneração dos neurônios secretores de dopamina no hipotálamo, que pode acometer 20% da população de cavalos com mais de 20 anos de idade. Nesses casos há um excesso da produção de POMC que se exterioriza como aumento da pelagem (hirsutismo), perda de peso (músculo), infecções crônicas e laminite, que é identificada como “síndrome de Cushing equina”, pois a concentração de ACTH está aumentada.

No cão é possível avaliar a função das partes distintas da hipófise a partir da resposta a hormônios

hipotalâmicos pela via intravenosa (CRH 1 µg/kg; GHRH 1 µg/kg; TRH 10 µg/kg e GnRH 10 µg/kg). A parte intermediária pode ser acessada pela resposta na concentração de α-melanotrofina (após 0,2 mg/kg de haloperidol pela via intravenosa) e a atividade da parte posterior pela secreção de vasopressina (ADH) após a administração de salina 20%.

Gonadotrofinas

Tanto o FSH quanto o LH são glicoproteínas compostas por duas subunidades (α e β) ligadas por uma união não covalente. A subunidade α é comum a muitos hormônios hipofisários e conservada entre as espécies animais; em alguns casos possui a mesma sequência de aminoácidos. A subunidade β apresenta sequência de aminoácidos diferente e confere a capacidade de ligação ao receptor específico de cada hormônio. No entanto, a bioatividade dos hormônios depende das duas subunidades e especificadas características dos carboidratos. Alterações no revestimento de carboidratos modificam não só a bioatividade, mas a taxa de *clearance* destes hormônios. Os oligossacarídeos que revestem o peptídio são ramificados e apresentam, na sua periferia, ácido siálico e fucose. A quantidade de ácido siálico é variavel: são 20 resíduos por molécula na gonadotrofina coriônica humana (hCG), cinco resíduos no FSH e somente um resíduo no LH. O ácido siálico modifica o ponto isoelétrico e, em geral, moléculas com menor quantidade de ácido siálico possuem maior bioatividade, porém apresentam depuração mais acelerada. As formas mais ácidas possuem menor atividade *in vitro*, mas em função da meia-vida maior, são mais ativas *in vivo*. A remoção enzimática do ácido siálico dificulta a ligação das gonadotrofinas nos receptores devido a drástica redução na meia-vida. A maioria das proteínas é removida da circulação pelo fígado através de ligação com a membrana dos hepatócitos, que possuem mais receptores para assialoglicoproteínas do que para sialoglicoproteínas, justificando a meia-vida menor das moléculas com menos ácido siálico. O peso molecular do LH é de 28.000 e do FSH é de 33.000. Na circulação, a meia-vida tanto do LH quanto do FSH é de aproximadamente 1 h. Uma gonadotrofina desprovida do seu revestimento de carboidratos mantém sua capacidade de ligação com os receptores de membrana, entretanto perde a capacidade de ativar o segundo mensageiro. Hormônios deglicosilados podem funcionar *in vitro*, como antagonistas de hormônios íntegros. A necessidade de glicosilação foi uma limitação no desenvolvimento de gonadotrofinas recombinantes, já que a maioria das bactérias utilizadas para a produção de proteínas recombinantes não realiza glicosilação.

A função gonadal nos mamíferos é controlada pela hipófise por meio do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio foliculoestimulante (FSH) que, ao se ligarem a receptores específicos nos ovários ou testículos, regulam a síntese de esteroides e a gametogênese. Enquanto o FSH estimula a proliferação de células germinativas tanto nos ovários quanto nos testículos, o LH aumenta a concentração local e periférica dos hormônios esteroides; também atua no ovário determinando a ruptura do folículo maduro.

Por outro lado, a concentração de gonadotrofinas depende do GnRH hipotalâmico que estimula tanto a síntese quanto a secreção em poucos segundos. A retroalimentação, normalmente negativa, é exercida por esteroides (estradiol, progesterona e testosterona) e por peptídios gonadais (inibina, ativina e folistatina). A interrupção da atividade gonadal (por castração ou hipogonadismo) resulta em elevação na concentração sérica de gonadotrofinas (hipergonadotrofismo).

A inibina, produzida pelos ovários e testículos em resposta ao FSH, inibe especificamente a secreção deste, caraterizando uma clássica retroalimentação negativa. Em contrapartida, a ativina, de peso molecular 28.000, encontrada no fluido folicular, estimula a secreção de FSH. Tanto a ativina quanto a inibina atuam na hipófise, provavelmente alterando a quantidade de receptores para GnRH. Outro hormônio que foi isolado quando se identificavam as frações de ativina e inibina foi a folistatina, que atua como a inibina, diminuindo a secreção de FSH.

O FSH está associado à gametogênese. Nos ovários estimula o crescimento e a maturação folicular, e antes da formação do antro atua em sinergia com o estradiol e o LH. O estradiol estimula a proliferação das células da granulosa, além de aumentar a resposta das células da granulosa ao FSH que durante a maturação folicular adquirem receptores para LH. O FSH, além de estimular a conversão de pregnenolona em progesterona (estimulando a atividade da 3β-hidroxiesteroide-desidrogenase), aumenta a atividade da aromatase nas células da granulosa e nas células de Sertoli. A aromatase utiliza andrógenos produzidos na teca interna (por estímulo do LH), convertendo-os em estrógenos. Como os folículos mais maduros, com mais receptores para FSH,

aromatizam mais andrógenos produzindo mais estradiol que os folículos menores (provavelmente subordinados), a concentração de andrógenos no interior dos folículos pode ser um parâmetro para a avaliação da maturação folicular. Após o estabelecimento da dominância (divergência no crescimento) o sucesso do folículo em desenvolvimento depende da concentração de LH, provavelmente para estimular a produção de mais andrógenos que serão aromatizados pela granulosa. Sem quantidades suficientes de LH, o folículo dominante cresce até um determinado diâmetro (relacionado ao diâmetro do folículo pré-ovulatório) e depois regride sem ovular.

Nos testículos, a presença do FSH é necessária para o início da espermatogênese e também para a produção de ABP (*androgen binding protein*) pelas células de Sertoly, porém a síntese de andrógenos depende da estimulação pelo LH nas células de Leydig. A ABP é importante para a espermatogênese, pois se liga à testosterona, mantendo elevada a concentração de andrógenos no interior dos túbulos seminíferos, atuando em sinergismo com o plexo pampiniforme.

Usos e posologia

Em Medicina Veterinária, o FSH é utilizado nos bovinos para induzir a superovulação, nos equinos para aumentar a taxa de recuperação embrionária enquanto o efeito do LH (normalmente na forma de eCG ou hCG) é usado para estimular o crescimento de folículos após a dominância e para sincronização de ovulações. Tanto o FSH quanto o LH também são utilizados em meios de cultura para a maturação de ovócitos. Os protocolos de superovulação e sincronização do ciclo estral e ovulação estão detalhadamente descritos no *Capítulo 27*.

Nos ovários, o LH é essencial para a maturação do óvulo e para a ovulação, que acontece por degradação do tecido conectivo da parede do folículo decorrente da atividade proteolítica pela proliferação de fibroblastos e ativação de plasminogênio (pró-fibrinolisina).

Durante muito tempo as gonadotrofinas utilizadas nos animais foram extraídas da hipófise, apresentando limitações, como contaminação com outros hormônios, inconsistência de efeito entre as partidas e a possibilidade de transmissão de doenças infectocontagiosas. Uma alternativa desejável seriam as gonadotrofinas recombinantes que já foram desenvolvidas tanto para bovinos quanto para equinos; a administração de 0,65 mg (pela via intramuscular, 2 vezes/dia) em éguas durante o anestro sazonal estimulou o crescimento folicular e a ovulação foi induzida com 2.500 UI de hCG.

O LH, após se ligar aos seus receptores nos testículos, ativa a adenilciclase com consequente elevação de cAMP intracelular e aumento na concentração de testosterona plasmática. A fosforilação de proteínas regula as primeiras etapas na esteroidogênese pela facilitação da captação de colesterol, bem como ativação do sistema enzimático que transforma este em esteroide. Normalmente, a concentração de LH é o fator limitante para sua ação sobre os testículos, uma vez que o número de receptores disponíveis é maior que os normalmente ocupados. Este excesso de receptores aumenta a resposta celular à baixa concentração de gonadotrofinas.

Existe um agonista de LH com baixo peso molecular (ORG 43553), que pode ser administrado por via oral (300 e 900 mg) induzindo a ovulação 2 dias depois. Busca-se com essa droga substituir o uso do hCG, que também possui a vantagem de menor meia-vida, reduzindo o risco da síndrome da superestimulação ovariana que acontece em humanos. Este composto derivado da tienopirimidina estimula a atividade do segundo mensageiro adenilciclase envolvido no efeito da gonadotrofina após sua ligação com o receptor de membrana.

Hormônio tireotrófico ou tireotrofina

Da mesma família que o LH e o FSH, o hormônio tireotrófico (TSH) é uma glicoproteína dimérica (subunidades α e β), com peso molecular estimado de 30.000 e especificidade entre espécies (embora a subunidade β do TSH humano apresente 90% de homologia com o TSH bovino). É produzido nos tireotrofos da adeno-hipófise sob estimulação do TRH hipotalâmico, e a elevação na concentração de tiroxina (T_4) e tri-iodotironina (T_3) diminui a secreção de TRH e de TSH. Desta forma, nos casos de hipotireoidismo primário (mais comum em cães), a concentração de TSH estará aumentada. Apresenta meia-vida de 50 a 80 min e estimula na tireoide a produção e a secreção de iodotironinas, além de hipertrofia do epitélio secretor por elevação do metabolismo. O mecanismo de ação do TSH na tireoide envolve o aumento do cAMP intracelular, determinando, entre outras respostas, o aumento da captação de iodo. Também estimula a proteólise de tireoglobulinas reciclando iodo

para a síntese de mais hormônio. Além de a secreção de TSH ser modulada pela retroalimentação dos hormônios tireoidianos, esta pode ser suprimida por dopamina, somatostatina e glicocorticoides, mas o principal fator estimulador da secreção de TSH é o frio. A proximidade do centro termorregulador do hipotálamo com o local de produção do TRH facilita o controle na produção de calor pela elevação no metabolismo em resposta à diminuição da temperatura corpórea. Além dos glicorticoides, a privação alimentar também pode diminuir a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, diminuindo o metabolismo e conservando nutrientes. Vários estudos reportam em gatos uma relação entre o consumo de alimentos enlatados e a ocorrência de hipertireoidismo; o mesmo aconteceu com o uso de alguns ectoparasiticidas, provavelmente por conterem iodo na sua composição. Enquanto o hipotireoidismo é mais comum no cão, no gato o hipertireoidismo é mais observado.

Usos e posologia

Utilizado no diagnóstico diferencial entre o hipotireoidismo primário (diminuição de resposta da tireoide) e o secundário (insuficiência de tireotrofina hipofisária), o TSH recombinanante humano (rhTSH – Thyrogen®) é administrado na dose de 50 a 100 µg. Após a administração de TSH, a concentração máxima de T_4 ocorre de 4 a 6 h (pela via intravenosa). Nos animais normais a concentração de T_4 pode aumentar de 2 a 3 vezes em relação aos valores basais (no cão acima de 2,5 a 3 µg/dl) e nos animais hipotireóideos a elevação é mínima. Como a concentração de T_3 oscila, esta não permite um parâmetro de referência, possuindo resposta variada. Nos casos de dermatoses decorrente de hiperadrenocorticismo, hipoadrenocorticismo ou diabetes melito, a resposta do T_4 ao TSH pode estar diminuída. Em cães a resposta ao bTSH foi mais conclusiva que a resposta ao hTRH para o diagnóstico de hipotireoidismo; em gatos a resposta à administração de bTSH (0,5 UI/kg) para o diagnóstico de hipertireoidismo foi limitada: normalmente os animais apresentam baixa concentração de TSH pelo excesso de retroalimentação negativa por T_3 e T_4. Como o bTSH é proveniente de extração de hipófises de abatedouro, foram identificados vários contaminantes (peptídios), incluindo outros hormônios hipofisários, albumina bovina e hemoglobina, que podem provocar efeitos colaterais indesejados.

Nos equinos o que normalmente se observa é o hipotireoidismo neonatal caracterizado pela hipertrofia da tireoide, provocada pelo excesso de TSH decorrente da baixa concentração de T_4. A administração de TSH (2,5 ou 5 UI pela via intravenosa) nos potros normais produziu um aumento na concentração de T_3 de 2 vezes o basal em 1 a 3 h após a administração. Tanto o hipertireoidismo quanto o hipotiroidismo são difíceis de se caracterizar e pouco relatados em cavalo adulto. Nestes, administram-se 2,5 ou 5 UI pela via intravenosa, observando-se nos cavalos normais elevação tanto de T_3 (em 2 h) quanto de T_4 (entre 4 e 6 h). Embora exista a propiltiouracila (Propil®, um medicamento inibidor da produção de hormônios da tireoide, seu uso isolado no tratamento de hipertireoidismo não tem tido bons resultados; há relatos de que provoca hemólise imune secundária no gato.

O TSH é pouco empregado no tratamento de hipotireoidismo, uma vez que os animais respondem bem tanto ao tratamento com T_4 (Levothyroxine®, 17 a 22 µg/kg, 2 vezes/dia) quanto com T_3 (Cytobin®), observando-se melhores resultados quando se associam os dois hormônios.

Os casos de hipertireoidismo em gatos podem ser tratados com carbamazol ou metimazol (Tapazol®, 2,5 mg/2 vezes/dia durante 7 a 10 dias), que inibe a enzima tiroperoxidase, impedindo a adição de iodo à tiroglobulina, um passo necessário para a síntese de tiroxina; possui efeitos colaterais como vômito, anorexia e letargia.

Hormônio adrenocorticotrófico

Com 39 aminoácidos e semelhança estrutural entre os mamíferos domésticos e o homem, o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é um polipeptídio que teve a estrutura identificada em 1954. Como a sequência dos primeiros 24 aminoácidos determina a atividade biológica, foram sintetizados análogos com esta mesma sequência (Synaten®, Cortrosin®). Na hipófise intermediária é sintetizada a pró-opiomelanocortina (POMC), uma grande proteína precursora do ACTH. A POMC é clivada por endopeptidases específicas, dando origem ao MSH, ao ACTH e à β-lipotrofina (β-LPH) que, posteriormente, é convertida em α-lipotrofina (α-LPH) e β-endorfina. Acredita-se que estes hormônios sejam secretados simultaneamente, embora alguns autores sugiram

que a variação no processamento da POMC possa determinar a secreção dos seus derivados em períodos distintos.

O ACTH apresenta meia-vida de 6 min e estimula a síntese de cortisol ou corticosterona pelo córtex da adrenal. O mecanismo de ação é mediado pela interação com receptores específicos, ativando o sistema adenilciclase e a via do fosfatilinositol (ver *Capítulo 21*). A ligação do ACTH ao receptor pode determinar a produção tanto de glicocorticoides quanto de esteroides sexuais pelo córtex da adrenal. Em concentrações elevadas, o ACTH pode promover lipólise, estimular a captação de glicose e aminoácidos pelo tecido muscular, aumentar secreção de GH e estimular a secreção de insulina.

A secreção do ACTH aumenta em situações de estresse como dor, hemorragia, anestesia, imobilização, exercício intenso, transporte, além de variação na temperatura corporal. O aumento na secreção de ACTH, na presença de endotoxinas durante um processo séptico, é mediado pelas citocininas produzidas perifericamente ou no hipotálamo, que estimulam a secreção do fator hipotalâmico liberador de corticotropina (CRH). A inibição da secreção de ACTH depende de retroalimentação pelos esteroides da adrenal sobre o hipotálamo. Outro mecanismo regulador é a variação circadiana; na maioria dos animais um pico de secreção de ACTH precede o período de vigília. Os opioides inibem a secreção de ACTH por ação direta na hipófise ou indireta sobre os neurônios secretores de CRH. Na maioria dos animais a administração de noloxona (antagonista de opioide) eleva a concentração de cortisol.

A manutenção da concentração elevada de glicocorticoides em situações de estresse crônico diminui a sensibilidade hipofisária ao CRH, reduzindo a resposta ao estresse; também inibe a polimerização do mRNA, reduzindo a expressão da POMC. Nos corticotrofos dos cães, o número de receptores para glicocorticoides diminui com a idade, provocando hiper-reatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ao CRH. Nesta espécie é comum o hipercortisolismo consequência de adenoma corticotrofo funcional tanto no lobo anterior quanto na parte intermediária da hipófise, provocando a doença de Cushing dependente de ACTH. Quando o adenoma está na parte intermediária da hipófise osanimais apresentam elevada concentração de ACTH associada ao aumento de MSH e possuem resistência à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal pela dexametasona.

Da mesma forma que nos animais com hipotireoidismo, a insuficiência da adrenal pode ser tratada com a administração dos próprios corticosteroides em lugar do ACTH. O controle da concentração de corticosteroides é mais preciso quando se administram corticosteroides do que o tratamento com ACTH. Esta abordagem terapêutica leva em consideração a variação individual da resposta aos hormônios hipofisários, evitando também a possibilidade da produção de anticorpos em função da administração prolongada de peptídios heterólogos.

Usos e posologia

Como ocorre com o TSH, a principal utilização do ACTH está no diagnóstico diferencial das hiperplasias adrenocorticais. As de origem primária (hiperatividade secretora da adrenal) respondem menos ao ACTH (o teste em cães com 2,2 UI/kg, intramuscular, avalia a capacidade da reserva adrenocortical). Cães com diminuição de peso, inapetência, vômitos e diarreia intermitente podem possuir hipoadrenocorticismo e respondem pouco ao ACTH; nesses casos a reposição pode ser feita com predinisolona, acetato de fludrocortisona (Florinef®, 27 µg/kg/dia) ou deoxicorticosterona (DOCP, Percorten®-V, 2,02 mg/kg/mês). Gatos normais respondem à estimulação com 0,125 mg/animal, intramuscular, elevando a concentração de cortisol, em 30 min, de 2 para 36 µg/ℓ. Nos cavalos, os adenomas funcionais ou a hiperplasia adenomatosa da parte intermediária da hipófise estão relacionados à síndrome de Cushing equina. O diagnóstico pode ser feito com a supressão pela dexametasona (40 µg/kg no cavalo, 100 µg/kg no gato ou cão) ou teste de estimulação pelo ACTH (1 UI/kg de gel pela via intramuscular, ou 100 UI de Cortrosyn® pela via intravenosa). Foi demonstrado, por meio da administração de ACTH (10 µg ou 100 µg, Cortrosyn®), que 46% dos potros, que por algum outro motivo estavam hospitalizados, apresentaram secreção inapropriada de cortisol. Esta disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal compromete negativamente a taxa de recuperação dos animais. No cavalo a disfunção da parte intermediária da hipófise é a endocrinopatia mais comum, porém a resposta do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal à supressão com dexametasona varia em função da estação do ano, o que pode levar a uma falsa interpretação de resultados.

Hormônio do crescimento

O hormônio do crescimento (GH), ou somatotrofina (ST), é um hormônio proteico com peso molecular de aproximadamente 22.000 e 191 aminoácidos (bGH). Apesar das semelhanças estruturais, existe uma considerável especificidade do GH entre os animais: a maioria só responde à somatotrofina da espécie e a utilização de análogos é preferível aos hormônios heterólogos, pois estes últimos podem provocar refratariedade por induzir uma resposta imunológica. Também existe uma semelhança estrutural muito grande entre o GH, a prolactina e o lactogênio placentário; esta permite que o GH se ligue ao receptor da prolactina, exercendo também efeitos lactogênicos.

A concentração plasmática de GH depende do balanço entre a quantidade de hormônio liberador hipotalâmico (GHRH) que estimula e da somatostatina (SS) que inibe a secreção. O hipotálamo aumenta a secreção de GHRH em resposta ao sono, hipoglicemia, dieta rica em aminoácidos (arginina), estresse e exercício (ver Figura 28.4); enquanto o excesso de insulina aumenta a secreção de GH, o efeito hiperglicemiante após o uso de glicocorticoides provoca efeito contrário. Outro componente importante são os fatores de crescimento (IGF-1) que exercem retroalimentação negativa sobre a secreção de GH. Importante relembrar que na cadela o GH pode ser produzido pela glândula mamária em resposta à progesterona ou progestógenos (usados como anticoncepcionais) provocando acromegalia por excesso de GH de origem mamária. O GH apresenta efeito anabólico caracterizado por um aumento dos tecidos moles e tecidos ósseos, aumento da retenção de nitrogênio, além de estimular a produção de leite (principalmente nos bovinos).

Depois da descoberta do potencial do bGH para aumentar a produção leiteira, houve um grande investimento para baratear o custo do hormônio, que culminou com expressão do gene do GH bovino em bactérias. A somatotrofina bovina recombinante (rbST) é aclamada como um dos primeiros produtos da biotecnologia a ser utilizado comercialmente para a produção animal. Além da produção leiteira o GH estimula o desenvolvimento folicular, principalmente dos folículos pré-antrais.

Mecanismo de ação

O receptor do hormônio do crescimento foi o primeiro receptor de citocina de classe 1 a ser clonado. Após a ligação do GH com seu receptor, ocorrem dimerização do receptor e ativação da proteína tirosinoquinase JAK2, que por sua vez fosforila outras proteínas intracelulares Stats (*signal transducer and activators of transcription*) responsáveis pela transdução do sinal bioquímico em reposta biológica. A maior parte dos efeitos do GH é mediada por somatomedinas, fatores extracelulares que aumentam a incorporação de sulfatos. O GH aumenta a expressão das somatomedinas, principalmente o IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) que parece ser o mais importante mediador da ação do GH. A deficiência de IGF-1 pode resultar em nanismo, mesmo com excesso de GH biologicamente ativo (mecanismo semelhante é responsável pela baixa estatura dos Poodles Toy). A falta de receptores para GH também causa deficiência de IGF-1, resultando em nanismo.

O efeito básico da ação do GH parece ser consequência do aumento da permeabilidade celular aos aminoácidos, além de aparente estímulo sobre a síntese de mRNA;possui ação hiperglicemiante pela lipólise e mobilização do tecido adiposo.

Usos e posologia

A administração prolongada de GH em suínos, cães e gatos resulta em hiperglicemia persistente provocando diabetes melito resistente à insulina. O mesmo acontece nas neoplasias que resultam em aumento do GH endógeno, normalmente em fêmeas. Nesses casos a hiperglicemia pode estar associada a alterações acromegálicas, como aumento do abdome e pregas cutâneas. Para estes animais recomenda-se ovário-histerectomia após o reconhecimento da patologia.

Nos bovinos leiteiros, apesar da participação do lactogênio placentário no desenvolvimento da glândula mamária durante a lactação, a administração do GH entre o 100º e o 300º dia de lactação pode aumentar em até 32% a produção de leite. Apresenta como vantagem a inexistência de prazo de carência para o consumo do leite e carne após o tratamento do animal. Por ser proteico, o rbST é digerido quando ingerido com o leite ou a carne. Um produto com rbST (Lactotropin® 500 mg) em suspensão oleosa possui liberação lenta de 14 dias, sendo administrado após o pico de lactação, quando a resposta ao hormônio é maior. O aumento da atividade

das células da glândula mamária, em resposta a rbST, repercute em maior produção de metabólitos, aumentando o fluxo sanguíneo para a glândula.

Devido à baixa resposta antigênica provocada pelo GH homólogo ou análogo, o tratamento prolongado não afeta a resposta. A administração de GH em novilhas em crescimento pode melhorar a conversão alimentar, melhorando o ganho de peso com diminuição da deposição de gordura e possível aumento do desenvolvimento da glândula mamária. Pequenas modificações no manejo podem ser suficientes para melhorar a produção leiteira; vacas alimentadas durante a ordenha secretaram mais prolactina e GH do que quando alimentadas após a ordenha.

Nos animais atletas a administração de GH aumenta a massa muscular, embora o próprio exercício funcione como estímulo para o aumento da produção do hormônio. Por outro lado, a administração de glicocorticoides por períodos prolongados inibe os somatotrofos hipofisários, diminuindo a secreção de GH.

A diminuição da secreção de GH em cães adultos normalmente está associada à alopecia e pode ser consequência de um aumento na produção de somatostatina, resultado de um leve hiperadrenocorticismo, incorretamente denominado de dermatose responsiva ao GH. Diferente do nanismo hipofisário, o hipossomatotrofismo congênito foi observado em alguns Pastores-alemães.

Prolactina

A Prl da ovelha apresenta 198 aminoácidos e peso molecular de 23.300, com meia-vida de 15 min na circulação. Os lactotrofos da hipófise apresentam elevada secreção basal de prolactina, e o hipotálamo exerce um efeito inibitório tônico (por intermédio da dopamina). Em consequência disso, a concentração de prolactina aumenta após a ressecção do pedúnculo hipotalâmico, e a secreção da maioria dos hormônios hipofisários diminui. A similaridade estrutural da prolactina com o GH (provavelmente evoluíram de uma molécula comum) resulta em ações semelhantes, como a lactopoética do GH; os mecanismos que estimulam ou inibem a secreção de prolactina são praticamente os mesmos do GH. Além da participação na lactação, a prolactina também atua no equilíbrio hidreletrolítico de peixes e estimula o crescimento e a secreção de material caseoso no inglúvio de aves (chamado “leite do papo”, característico em pombos para a alimentação dos filhotes).

Na vaca, a concentração de prolactina aumenta antes do parto e é necessária para o início da lactação; apresenta ação galactogênica e galactopoética. Após o estabelecimento da lactação em bovinos e caprinos, a inibição da secreção de prolactina não interrompe a produção leiteira. Durante a gestação, é a progesterona que previne o início da lactação. Com a queda da progesterona próximo ao parto é deflagrado um gatilho lactogênico caracterizado pelo aumento da produção de proteínas do leite. Uma vez estabelecida a lactação a progesterona não pode mais interrompê-la.

A prolactina participa de vários processos metabólicos e relacionados com a sazonalidade reprodutiva. Considerada por alguns autores como gonadotrofina, a prolactina também apresenta receptores nos ovários e testículos. A presença de receptores para prolactina no fígado, pulmão, adrenal e próstata reforça a ideia de um hormônio metabólico.

Estímulos externos, como a amamentação, constituem um potente fator estimulador da liberação de prolactina, sempre acompanhados da elevação da concentração de TSH. Como já foi comentado, o TRH é capaz de estimular a secreção de prolactina e animais hipoparatireóideos (com menor retroalimentação negativa sobre o TRH) podem apresentar lactogênese em resposta ao estímulo de sucção da mama. Estudos mostraram a existência de um fator liberador de prolactina na hipófise posterior diferente da ocitocina, uma vez que a remoção da neuro-hipófise impede o aumento da secreção de prolactina em resposta ao estímulo da sucção da mama (Figura 28.6).

A estimulação sexual e o exercício provocam um aumento significativo na concentração de prolactina em garanhões. Na atividade reprodutiva a prolactina estimula o comportamento materno na fêmea e a refratariedade sexual após a ejaculação nos machos, considerada parte de um mecanismo de comunicação endócrina do estado reprodutivo para o cérebro.

Mecanismo de ação

A ligação da prolactina aos seus receptores de membrana determina a ativação de mensageiros intracelulares semelhantes aos do GH. Ocorre a ativação de JAK2 (*Janus kinase 2*) que fosforila as STATs, determinando a modificação no metabolismo celular. Embora o hormônio do crescimento e o lactogênio placentário sejam agonistas da prolactina, esta não se liga aos receptores de GH.

Na maioria das espécies, há evidências de que a prolactina diminua a concentração de LH circulante e provoque função anormal do corpo lúteo. Quando em excesso, determina diminuição dos receptores para FSH e LH nas gônadas, causando insensibilidade às gonadotrofinas. Esta seria uma explicação para os períodos de anestro ou períodos anovulatórios durante boa parte da lactação, na maioria dos mamíferos domésticos.

O efeito luteotrófico da prolactina pode ser evidenciado tanto na mulher quanto na cadela. A manutenção do corpo lúteo durante a lactação impede o crescimento de folículos, preservando o organismo materno. Na cadela, a atividade luteotrófica da prolactina é importante entre os dias 30 e 35 da gestação. A inibição da secreção de prolactina nessa espécie induz o aborto, inibe a lactação e diminui a duração do ciclo estral, podendo ser recomendada para interromper o anestro prolongado. Este evento não acontece em todos os animais domésticos, uma vez que algumas espécies apresentam estro logo na primeira semana após o parto.

Atletas humanos com hiperprolactinemia apresentam amenorreia ou oligospermia, demonstrando a ação depressora da função gonadal da prolactina. Durante o exercício intenso, o aumento da liberação de opioides endógenos (secretados com o ACTH) diminui a liberação de dopamina, principal inibidor da secreção de prolactina. Foi demonstrado em ratas ovariectomizadas que a supressão da secreção de LH resultante da hiperprolactinemia (produzida pela injeção de sulpirida) aconteceu somente na presença de estradiol, provavelmente porque este aumenta a expressão de receptores para prolactina.

Usos e posologia

Não há indicação terapêutica para o uso da prolactina. Nos bovinos destinados à produção leiteira, a administração de GH produz maior resposta galactopoética e por isso vem sendo utilizado no lugar da prolactina. Foi relatado que o tratamento diário com domperidona (300 mg, antagonista dopaminérgico) em vacas de leite aumentou em até 3 kg/dia a produção leiteira. Porcas com insuficiência lactacional não apresentaram elevações significativas na concentração de prolactina em resposta a clorpromazina, acetilpromazina, haloperidol, azaperona. Apesar de o TRH ter se mostrado efetivo na elevação da prolactina em porcas, é pouco provável que tenha aplicação clínica.

A administração de morfina (1 mg/kg) em vacas aumentou a concentração de prolactina sérica em função da supressão da dopamina após a estimulação de receptores μ. O número de lactotrofos na hipófise e a quantidade de prolactina circulante também aumenta em resposta ao tratamento com estrógenos.

O maior problema é a elevação da concentração de prolactina associada a diminuição na atividade reprodutiva. Este efeito pode ser revertido com a administração de bromocriptina (Parlodel®), que age nos receptores da dopamina, inibindo a secreção de prolactina. Nas cadelas em anestro, a administração de bromocriptina, 25 μg/kg pela via oral, 3 vezes/dia, até o início do sangramento vaginal (em média 46 dias) deflagra o cio. Outra alternativa eficiente é associar a cabergolina (5 μg/kg/dia) ao cloprostenol (5 μg/kg, a cada 3 dias) com resultado observado em 10 dias de tratamento.

Os agonistas dopaminérgicos como a bromocriptina (Parlodel®) e a cabergolina (Dostinex®) se ligam ao receptor D2 da dopamina; a metergolina (Contralac®), por outro lado, é um antagonista serotoninérgico que aumenta a secreção endógena de dopamina. Todos são muito eficientes em inibir a secreção de prolactina, mas a cabergolina apresenta meia-vida maior e menos efeitos colaterais.

Gonadotrofina da menopausa humana

Após a redução da atividade ovariana na menopausa a concentração de LH e de FSH aumenta e esses hormônios são secretados na urina. A gonadotrofina da menopausa humana (hMG) apresenta bioatividade tanto de LH quanto de FSH e tem sido utilizada para estimular o desenvolvimento folicular, na ovulação induzida e nos tratamentos de superovulação.

Alguns pesquisadores conseguiram maior número de embriões bovinos recuperados após o tratamento com

hMG (900 UI) se comparado a 20 mg de FSH purificado. Cadelas em anestro tratadas com 75 UI de hMG durante 9 dias (Pergovet®) mostraram sinais de pró-estro ao final do tratamento. Detalhes quanto ao uso e à posologia do hMG estão descritos no *Capítulo 27*.

GONADOTROFINAS NÃO HIPOFISÁRIAS

São hormônios produzidos por anexos fetais de primatas e equídeos, que têm como função primária a manutenção da gestação. Apresentam bioatividade de gonadotrofinas, podendo ser extraídas da urina ou do soro com baixo custo. Como a placenta não pode produzir proteínas sulfatadas, as gonadotrofinas placentárias apresentam muito ácido siálico, o que aumenta sua meia-vida na circulação.

Gonadotrofina coriônica humana

A gonadotrofina coriônica humana (hCG) é um hormônio produzido durante a gestação, secretado pelas células do sincício-trofoblasto da placenta fetal, após o 7º dia da fecundação. Ao contrário do LH e do FSH, a hCG não é armazenada nas células, sendo excretada após a síntese. A hCG apresenta meia-vida de várias horas, em função do revestimento de carboidrato rico em ácido siálico. Mantém a atividade luteínica materna, interrompendo o ciclo menstrual. Pode ser detectada na urina, constituindo a base para o diagnóstico de gravidez na mulher, com concentração máxima na 6ª semana após a fecundação. A hCG possui bioatividade semelhante ao LH, com importância maior para estimular o corpo lúteo no período inicial da gestação. Após o 3º mês, a elevação na secreção de estrógenos e progestógenos pela placenta mantém a gestação. O mecanismo de ação, o uso e a posologia da hCG estão descritos em detalhes no *Capítulo 27*.

Gonadotrofina coriônica equina

Anteriormente chamada de gonadotrofina coriônica da égua prenhe (PMSG), a gonadotrofina coriônica equina (eCG) é uma glicoproteína ácida de alto peso molecular (70.000), revestida com uma elevada quantidade de carboidratos (45%) basicamente de ácido siálico, galactose e glicosamida. Como as gonadotrofinas hipofisárias, é composta por duas subunidades (α e β) ligadas por uma união não covalente. A característica incomum da molécula de eCG, quando administrada em outros mamíferos, é a capacidade de expressar atividade biológica tanto de FSH quanto de LH. Difere, portanto, das gonadotrofinas coriônicas de outras espécies que possuem principalmente atividade de LH. Esta gonadotrofina começa a ser secretada quando as células trofoblásticas fetais migram para o endométrio da égua, em torno do 36º ao 38º dia de gestação, formando as estruturas secretoras denominadas cálices endometriais.

Usos e posologia

Em função da elevada concentração de ácido siálico, apresenta meia-vida prolongada, quando injetada em outro animal ou mesmo na égua. É um hormônio de baixo custo, sendo utilizado em Medicina Veterinária para estimular o crescimento folicular em ovários atrésicos; também pode ser utilizado para a superovulação em bovinos (ver *Capítulo 27*).

HORMÔNIOS DA NEURO-HIPÓFISE

A ocitocina (OC) e a arginina-vasopressina (AVP) ou hormônio antidiurético (ADH) são os hormônios secretados na neuro-hipófise que, além de agirem nos órgãos-alvo (sistema reprodutor e rins), também interferem em várias funções no SNC. Depois de caracterizadas, demonstrou-se que tanto a AVP quanto a OC eram expressas dentro e fora do cérebro, participando da resposta ao estresse, do comportamento e do aprendizado.

São sintetizadas principalmente nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo, sendo que os precursores destes hormônios são clivados por enzimas específicas, enquanto transportados pelo axônio do neurônio hipotalâmico para a neuro-hipófise. Ambas apresentam a peculiaridade de serem produzidas e secretadas junto com sua proteína transportadora específica. A OC e a AVP possuem estruturas semelhantes com 9 aminoácidos residuais, e além da neuro-hipófise também são secretadas no sistema porta-hipofisário,

permitindo uma comunicação entre as duas porções da hipófise. Existe atividade conjunta entre os neurônios secretores de vasopressina e dinorfina (opioide endógeno), fazendo com que, no estresse ou medo, a eliminação das duas substâncias diminua a liberação de ocitocina, interrompendo lactação ou trabalho de parto. Por outro lado, a administração de solução hipertônica e a amamentação aumentam a transcrição de vasopressina e de ocitocina, respectivamente.

Hormônio antidiurético ou arginina-vasopressina

A estrutura química da arginina-vasopressina (AVP) foi identificada e sintetizada em 1954 por Vigneaud. É um nonapeptídio com características básicas (pH 10,9). Nos suínos, diferente da maioria dos mamíferos, o hormônio antidiurético (ADH) é a lisina-vasopressina. Os impulsos de osmorreceptores dos centros superiores e barorreceptores periféricos convergem para os núcleos supraóptico e paraventricular, determinando despolarização da membrana dos neurônios, permitindo a entrada de cálcio e a secreção por exocitose dos grânulos com AVP. Alguns agentes como a angiotensina II, as prostaglandinas e a acetilcolina estimulam a secreção de AVP, enquanto os opioides endógenos a inibem. Embora a dopamina iniba a secreção de hormônios da hipófise anterior, esta é um potente estimulador da secreção de AVP. Enquanto a estimulação de receptores alfa-adrenérgicos aumenta a secreção de AVP, os receptores beta-adrenérgicos a diminui; por outro lado, a angiotensina II aumenta a resposta à estimulação osmótica sobre a secreção de AVP.

Mecanismo de ação

Em seres humanos, a AVP apresenta meia-vida de 17 a 35 min. A ligação da AVP a receptores V_1 (subdivididos em V_{1a} e V_{1b}) acoplados à fosfolipase C estimula a contração de células musculares lisas na parede dos vasos. Os receptores V_2 ligados à adenilciclase pela proteína G aumentam a permeabilidade das células tubulares renais à agua e, em consequência, a reabsorção desta.

A principal função da vasopressina é controlar a osmolalidade e o volume dos líquidos corporais. Os neurônios secretores são ativados em resposta à elevação na pressão osmótica ou à diminuição na pressão hidrostática do sangue. A vasopressina liberada exerce um potente efeito vasoconstritor, além de agir como hormônio antidiurético, aumentando a retenção de água. O aumento da permeabilidade nos túbulos coletores ocorre pela exteriorização das aquaporinas na membrana apical das células tubulares, permitindo que a água se difunda dos túbulos para a medular do rim por diferença de concentração (pressão osmótica).

Como os corticotrofos apresentam receptores V_{1b}, a AVP também atua na adeno-hipófise em sinergia com o CRH, determinando a secreção de ACTH. O diabetes insípido pode ser decorrente de falta de secreção de AVP (diabetes insípido hipotalâmico, DIH) ou por falta de receptores para AVP nos rins (diabetes insípido nefrogênico, DIN) ou mesmo por excesso de ingestão de água (diabetes insípido dipsogênico, DID). O diagnóstico diferencial pode ser feito mediante a quantificação de AVP no sangue ou da verificação da habilidade renal em concentrar a urina, associando-se a privação hídrica com a responsividade renal à AVP. O cavalo com DIH pode apresentar urina com concentração de 1,010, porém cavalos com DID aumentam a concentração da urina após privação hídrica. No cão, a causa idiopática é a mais comum, não se observando alterações morfológicas que justifiquem esta disfunção.

Uma disfunção que também pode ocorrer é a hiponatremia, resultado da falta de supressão da secreção de AVP. Ocorre diminuição da osmolaridade do plasma associada à elevada concentração urinária em animais com função renal e adrenal normais. O mecanismo envolvido é a constante secreção de AVP, apesar da baixa concentração osmótica do plasma. Pode ser causada por lesões na cabeça, abscesso cerebral, meningite, encefalite ou associadas a tratamentos com AVP, análogos, ocitocina ou vincristina.

Usos e posologia

O tratamento mais eficiente para diabetes insípido hipotalâmico é a reposição hormonal. A administração de um implante de Pitresin®, com 5 UI, é suficiente para manter os níveis séricos de AVP essenciais à vida, por um período de 24 a 72 h. A dose deve ser repetida após a observação de poliúria. A administração pode ser pela via subcutânea ou intramuscular, depois de se aquecer e agitar vigorosamente a ampola. O acetato de desmopressina (DDAVP®) é um análogo sintético que apresenta meia-vida maior que a natural. Cada mililitro contém 0,1 mg de DDAVP com atividade antidiurética de 400 UI. No homem, administra-se por via nasal; nos

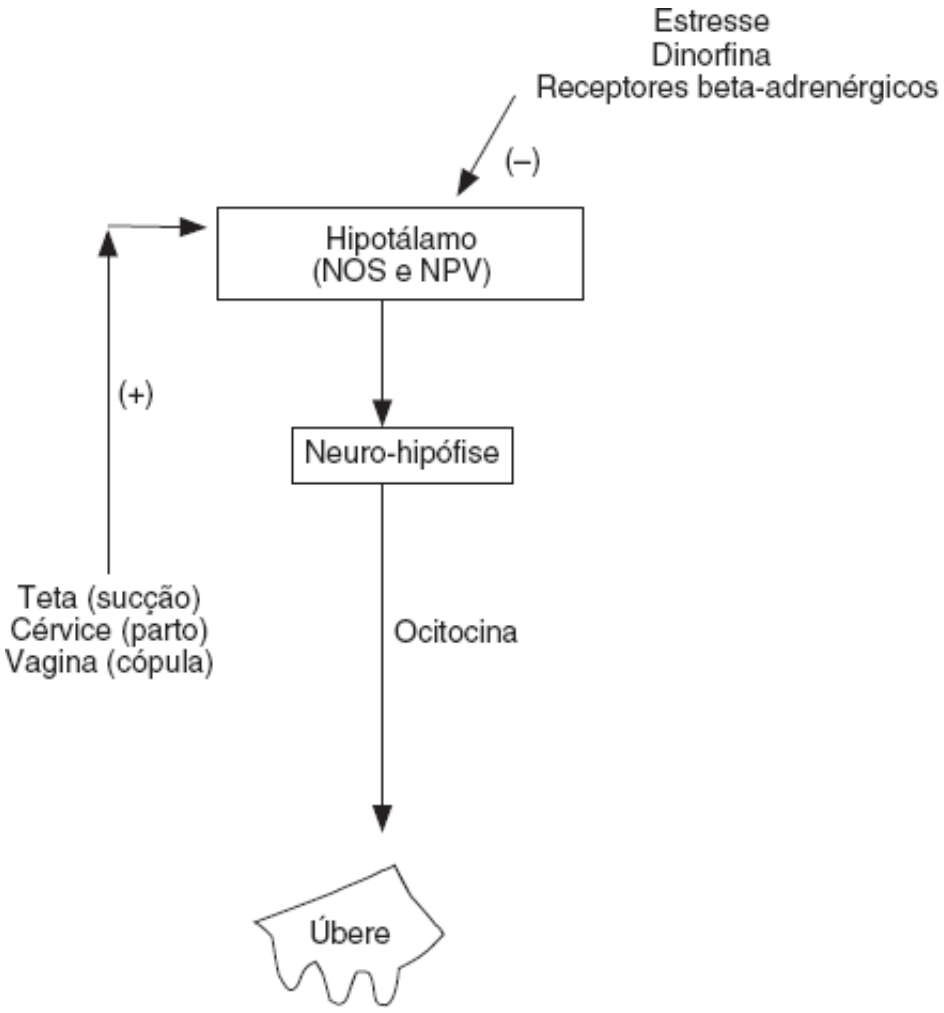
animais pode ser instilado no olho, no prepúcio ou na vagina; a ação permanece por 10 a 27 h, dependendo da resposta individual de cada animal. Normalmente, a administração de duas gotas 1 ou 2 vezes/dia, por 2 a 4 semanas, é suficiente para regular a poliúria em indivíduos com DIH. Aqueles com DIN não respondem ao tratamento, enquanto aqueles com DID apresentam diluição do sangue associada à hiponatremia. O DDAVP® tem substituído o tanato de pitressina para a avaliação do diabetes insípido.

A clorpropamida (Diabinese®) potencializa o efeito do AVP nos rins e pode ser utilizada na dose de 40 mg/kg/dia para o tratamento de diabetes insípido de origem central, mas é hepatotóxica e pode causar hipoglicemia. A administração de arginina-vasopressina (0,18 mg/vaca) estimulou a secreção de ACTH e cortisol em vacas.

O tratamento da hiponatremia por constância na secreção de AVP, além da abordagem sobre o problema primário, pode ser feito pela administração de demeclociclina (um antibiótico do grupo das tetraciclinas) que bloqueia a ação da AVP. Outros medicamentos, como a fenitoína, suprimem a secreção de AVP na neuro-hipófise. Um tratamento alternativo pode ser a administração de furosemida associado à suplementação com sal.

Ocitocina

O mecanismo de ação, usos e posologia da ocitocina estão descritos em detalhes no *Capítulo 31*. A Figura 28.7 ilustra a regulação da síntese e da secreção da ocitocina no eixo hipotálamo-hipófise.



■ **Figura 28.7** Representação esquemática da regulação da síntese e da secreção da ocitocina no eixo hipotálamo-hipófise. Os sinais positivos (+) representam estimulação e os sinais negativos (–), inibição.

BIBLIOGRAFIA

Abribat, T; Regnier, A; Morre, M. Growth hormone response induced by synthetic human growth hormone-releasing factor (1-

44) in healthy dogs. *Journal of Veterinary Medicine, A Animal Physiology, Pathology and Clinical Veterinary Medicine*, v.36, n.5, p. 367-373, 1989.

Acallone, L.; Lombardi, P.; Potena, M.I.; Volpe, P.; Tortoral, G.; Crispino, A.; Florio, S. Use of a gonadorelin analogue in the treatment of hormone dependent mammary neoplasms in bitches. *Acta Medica Veterinaria*, v.41, p. 29-39, 1995.

Almond, G.W.; Esbenshade, K.L.; Smith, C.A.; Richards, R.G. Effects of chronic gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on serum luteinizing hormone and testosterone concentrations in boars. *American Journal of Veterinary Research*, v.53, n.1, p. 22-25, 1992.

Anderson, G.M.; Kieser, D.C.; Steyn, F.J.; Grattan, D.R. Hypothalamic prolactin receptor messenger ribonucleic acid levels, Prolactin signaling, and hyperprolactinemic inhibition of pulsatile luteinizing hormone secretion are dependent on estradiol. *Endocrinology*. v.149, n.4, p. 1562-1570, 2008.

Anderson, L.L.; Jeftinija, S.; Scanes C.G., Stromer M.H., Lee J.-S., Jeftinija, K.; Glavaski-Joksimovic A. Physiology of ghrelin and related peptides. *Domestic Animal Endocrinology*, v.29, v.111-144, 2005.

Bachelot, A.; Binart, N. Reproductive role of prolactin. *Reproduction*, v, 133, p. 361-369, 2007.

Bakker, J.; Baum, M.J. Neuroendocrine regulation of GnRH release in induced ovulators. *Frontiers in Neuroendocrinology*, v.21, p. 220-262, 2000.

Bo, G.A.; Mapletoff, R.J. Historical perspectives and recent research on superovulation in cattle. *Theriogenology*, v.81, p. 38-48, 2014.

Breushaus, b.a. Thyroid function in anidrotic horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.23, p. 168-173, 2009.

Briant, C.; Otogalli, M.; Morel, M.; Guillaume, D. Use of a GnRH antagonist antarelix, associated or not with hCG, to control ovulation in cyclic pony mares. *Domestic Animal Endocrinology*, v.24, n.4, p. 305-322, 2003.

Cabell, S.B.; Esbenshade, K.L. Effect of feeding thyrotropin-releasing hormone to lactating sows. *Journal of Animal Science*, v.68, n.12, p. 4292-4302, 1990.

Cosgrove, J.R.; Rensis, F.; Foxcroft, G.R. Opioidergic pathways in animal reproduction: their role and effects of their pharmacological control. *Animal Reproduction Science*, v.33, p. 373-392, 1993.

Cunningham, E.P. The use of bovine somatotropin in milk production- a review. *Irish Veterinary Journal*, v.47, p. 207-210, 1994.

Davidson, S.M.; Rybka, A.E.; Townsend, P.A. The powerful cardioprotective effects of urocortin and the corticotropin releasing hormone (CRH) family. *Biochemical Pharmacology*, v.77, p. 141-150, 2009.

Diaz-Espineira, M.M.; Mol, J.A.; Rijnberk, A.; Kooistra, H.S. Adenohypophyseal function in dogs with primary hypothyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.32, p. 100-107, 2009.

Fontaine, J.; Gilbert, S.; Pypendop, B.; Verstegen, J. Utilization de la medetomidine dans le test de stimulation de la secretion d'hormone de croissance chez le chien et intérêt de létude de la cinétique de glycémie en dermatologie. *Annales de Medecine Veterinaire*, v. 140, p. 65-70, 1996.

Frank, N.; Sojka, J.; Messer, N. T. Equine thyroid dysfunction. *The Veterinary Clinique- Equine,* v. 18, p. 305-319, 2002.

Garcia, M.C.; Lopez, M.; Alvarez, C.V.; Casanueva, F.; Tena-Sempere, M.; Dieguez, C. Role of ghrelin in reproduction. *Reproduction* v.133, p. 531-540, 2007.

Gastal, E.L.; Bergfelt, D.R.; Nogueira, G.P.; Gastal, M.O.; Ginther, O.J. Role of luteinizing hormone in follicle deviation based on manipulating progesterone concentrations in mares. *Biology of Reproduction*, v.61, n.2, p. 1492-1499, 1999.

Gentry, L.R.; Thompson, D.L. Jr; Stelzer, A.M. Responses of seasonally anovulatory mares to daily administration of thyrotropin-releasing hormone and(or) gonadotropin-releasing hormone analog. *Journal of Animal Science*, v.80, n.1, p. 208-213, 2002.

Gobello, C. Dopamine agonists, anti-progestins, anti-androgens, long-term-release GnRH agonists and anti-estrogens in canine reproduction: A review. *Theriogenology*, v.66, n.6, p. 1560-1567, 2006.

Gobello, C. Effects of GnRH antagonists vs agonists in domestic carnivores, a review. *Reproduction in Domestic Animals*, v.47, n.s6, p. 373-376, 2012.

Grinspoon, S. Strategies to augment growth-hormone secretion in obesity. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, v.5, p. 123-123, 2009.

Hansen, B.L; Kemppainen, R.J.; MacDonald, J.M. Synthetic ACTH (cosyntropin) stimulation tests in normal dogs: comparison of intravenous and intramuscular administration. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v.30, n.1, p. 38-41, 1994.

Hart, K.A.; Heusner, G.L.; Norton, N.A.; Barton, M.H. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis assessment in healthy term

neonatal foals utilizing a paired Low dose/High dose ACTH stimulation test. *Journal of Veterinary Internal Medicine,* v.23, p. 344-351, 2009.

Hesser, M.W.; Morris, J.C.; Gibbons, J.R. Advances in recombinant gonadotropin production for use in bovine superovulation. *Reproduction in domestic animals*, v.46, n.5, p. 933-942, 2011.

Hill, K.E.; Scott Moncrieff, J.C.R.; Koshko, M.A.; Glickman, L.T.; Glickman, N.W.; Nelson, R.W.; Blevins, W.E.; Oliver, J.W. Secretion of sex steroids in dogs with adrenal dysfunction. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.226, n.4, p. 556-561, 2005.

Horita, A. Un update on the CNS actions of TRH and its analogs. *Life Sciences*, v.62, n.17-18, p.144-1448, 1998.

Ijiro, T.; Nakamura, K.; Ogata, M.; Inada, H.; Kiguchi, S.; Maruyama, K.; Nabekura, J.; Kobayashi, M.; Ishibashi, H. Effect of rovatirelin, a novel thyrotropin-releasing hormone analog, on the central noradrenergic system. *European Journal of Pharmacology*, v.761, p. 413-422, 2015.

Jinshu, X.; Jingjing, L.; Duan, P.; Zheng, Z.; Ding, M.; Jie, W.; Zhuoyi, H. The immunogenicity of recombinant and dimeric gonadotrophin-releasing hormone vaccines incorporating a T-helper epitope and GnRH or repeated GnRH units. *Journal of Immunological Methods*, v.289, n.1, p. 111-122, 2004.

Jochle, W.; Trigg, T.E.; Control of ovulation in the mare with oviplant a short term release implant (STI) containing the GnRH analogue desorelin acetate: studies from 1990 to 1994 (a review). *Journal of Equine Veterianry Science*, v.14, n.12, p. 632-644, 1994.

Kirkwood, R.N.; Thacker, P.A.; Laarveld, B. The influence of growth hormone treatment on thyroid function in swine. *Canadian Journal of Animal Science*, v.70, n.3, p. 991-995; 1990.

Kooijman, S.; Rensen, P.C.N. Prolonged daily light exposure increases body fat mass through attenuation of brown adipose tissue activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v.12, p. 6748-6753, 2015.

Kooistra, H.S.; Galac, S.; Buijtels, J.J.C.W.M.; MEIJ, B.P. Endocrine Diseases in Animals, *Hormone Research*, v.71 (Suppl.1), p. 144-147, 2009.

Kriegsfeld, L.J.; Ubuka, T.; Bentley, G.E.; Tsutsui, K. Seasonal control of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) in birds and mammals. *Frontiers in neuroendocrinology*, v.37, p. 65-75, 2015.

van de Lagemaat, R.; Timmers, C.M.; Kelder, J.; van Koppen, C.; Mosselman, S.; Hanssen, R.G.J.M. Induction of ovulation by a potent, orally active, low molecular weight agonist (Org 43553) of the luteinizing hormone receptor. *Human Reproduction*. 24(3):640-648, 2009.

Lincoln, D.W. Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH): Basic physiology. In: Degroot, L.J. *Endocrinology*, Philadelphia, Saunders, 3 ed., 1995, p. 218-229. Chap. 13.

Lucas, X. Clinical use of deslorelin (GnRH agonist) in companion animals: a review. *Reproduction in Domestic Animals*, v.49, n.s4, p. 64-71, 2014.

Madigan, J.E.; Dybdal, N.O. Moléstias endócrinas e metabólicas. In: Smith, B.P. *Tratado de medicina interna de grandes animais*, São Paulo, Manole, 1994. p. 1287-1324, Ch.39.

McCoard, S.A.; Roy, N.C.; Sinclair, B.R.; Geighton, M.H.; Mcnabb, W.C. The effect of growth hormone on milk protein gene expression in the bovine mammary gland. *Journal of Animal and Feed Science*, v.13, Suppl.1, p. 437-440, 2004.

McmMahon, CD; Radcliff, R.P.; Lookingland, K.L.; Tucker, H.A. Neuroregulation of growth hormone secretion in domestic animals. *Domestic Animal Endocrinology*, v. 20, n.2, p. 65-87, 2002.

Meij, B.P.; Mol, J.A.; Hazewinkel, M.M.; Rijnberk, A. Assessment of a combined anterior pituitary function test in beagle dog: rapid sequential intravenous administration of four hypothalamic releasing hormones. *Domestic Animal Endocrinology*, v.13, n.2, p. 161-17, 1996.

Miller, Lowell A.; Gionfriddo, James P.; Fagerstone, Kathleen A.; Rhyan, Jack C.; Killian, Gary J. The single-shot GnRH immunocontraceptive vaccine (GonaCon (TM)) in white-tailed deer: comparison of several GnRH preparations. *American Journal of Reproductive Immunology*. v.60, n.3, p. 214-223, 2008.

Miura, H.; Tsuchyia, N.; Sasaki, I.; Kikuchi, M.; Kojima, M. Kangawa, K. Hasegawa, Y.; Ohnami, Y. Changes in plasma ghrelim and growth hormone concentrations in mature Holstein cows and three-month old calves. *Journal of Animal Science*, v. 82, n.5, p. 1329-1333, 2004.

Montiel, F.; Ahuja, C. Body condition and suckling as factores influencing the duration of postpartum anestrus in cattle: a review. *Animal Reproduction Science*, v.85, n.1/2, p. 1-26, 2005.

Nanda, A.S.; Ward, W.R; Dobson, H. Opioid modulation of tonic luteinizing hormone release in ovariecmized dairy cows. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v.12, n.4, p. 397-410, 1989.

Nieman L.K.; Loriaux D.L. Corticotropin-releasing hormone: Clinical *Applications. Ann. Rev. Med.*, v.40, p. 331-339, 1989.

Nogueira, G.P. Puberty in South America Bos indicus. *Animal Reproduction Science,* v. 82-83, p. 361-372, 2004.

Nunes, M.T. O hipotálamo endócrino. In: Aires, M.M. *Fisiologia*. 3ª ed., Guanabara, Rio de Janeiro, 2008, p. 931-951.

Peterson, M.E.; Kemppainen, R.J. Comparison of intravenous and intramuscular routes of administering cosyntropin for corticotropin stimulation testing in cats. *American Journal of Veterinary Research*, v.53, n.8, p. 1392-1395, 1992.

Rai, U.; Thrimawithana, T. R.; Valery, C.; Young, S. A. Therapeutic uses of somatostatin and its analogues: Current view and potential applications. *Pharmacology & Therapeutics*, v.152, p. 98-110, 2015.

Rall, T.W. Ocitocina, prostaglandinas, alcaloides do esporão do centeio e outras drogas; fármacos tocolíticos. In: Gilman, A.G.; Rall, T.W.; Nies, A.S.; Taylor, P. *As bases farmacológicas da terapeutica*. Guanabara, Rio de Janeiro, 1991. p. 617-630.

Rao, A.V.N. Treatment with gonadotrophin releasing hormone for correction of libido problems in Murrah bulls. *Indian Veterinary Journal*, v.67: n.8, p. 760-762, 1990.

Rasby, R.J.; Wettemann, R.P.; Geisert, R.D.; Wagner, J.J.; Lusby, K.S. Influence of nutrition and body condition on pituitary, ovarian, and thyroid function of non-lactating beef cows. *Journal of Animal Science*, v. 69, n.5, p. 2073-2080, 1991.

Regnier, A.; Garnier, F. Growth hormone responses to growth hormone-releasing hormone and clonidine in dogs with Cushing's syndrome. *Research in Veterinary Science,* v.58, n.2, p. 169-173, 1995.

Reynaud, K.; Fontbonne, A.; Saint-Dizier, A.M.; Thoumire, S.; Marnier, C.; Tahir, M.Z.; Meylheuc, T.; Chastant-Maillard, S. Folliculogenesis, ovulation and endocrine control of oocytes and embryos in the dog. *Reproduction in Domestic Animals*, v.47, n.6, p. 66-69, 2012.

Reusch, C.E.; Stefffen, T.; Hoerauf, A. The efficacy of L-deprenyl in dogs with pituitary-dependente hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.13, n.14, p. 291-301, 1999.

Rijnberk, A.; Herpen, H.v.; Mol, J.A.; Rutteman, G.R.; Van-Herpen, H. Disturbed release of growth hormone in mature dogs: a comparison with congenital growth hormone deficiency. *Veterinary Record*, v.133, n.22, p. 542-545, 1993.

Robinson, N.E. Table of drugs: approximate doses. In: *Current Therapy in Equine Medicine*, v.3, Saunders, Mexico, p. 815-821, 1992.

Roche, E.A.; Roseler, B.J.E.; Mason, K.V.; Belford, C. Observations on five cases of canine hypothyroidism. *Australian Veterinary Practioner*, v.21, n.3, p. 114-120, 1991.

Roser, J.F. Endocrine diagnostics for stallion infertility. In: Ball B.A. (Ed.), Recent advances in equine reproduction. Ithaca: *International Veterinary Information Service* (www.ivis.org), Document No. A0212.0101, 2001.

Saper, Clifford B.; Bradford B. Lowell. The hypothalamus. *Current Biology*, v.24, n.23, p.R1111-R1116, 2014.

Scanes C.G.; Jeftinija S.; Glavaski-Joksimovic A. J. Proudman, Aramburo C., Anderson L.L. The anterior pituitary gland: Lessons from livestock. *Domestic Animal Endocrinology*, v. 29, p. 23-33, 2005.

Scanlon, M.F. Thyroid stimulating hormone In: Braderman, L.C.; Utiger, R.D. (eds) *The thyroid: a fundamental and clinical text*. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1991, pp. 230-256.

Schwartz-Porsche, D. Diabetes insipida. In: Kirk, R.W. *Atualização terapêutica veterinária: pequenos animais*, São Paulo, Manole, p. 1121-1127, 1983.

Selman, P.J.; Mol, J.A.; Rutteman, G.R.; Garderen, E. van; Rijnberk, A.; Van-Graderen, E. Progestin-induced growth hormone excess in the dog originates in the mammary gland. *Endocrinology Philadelphia*, v.134, n.1, p. 287-292, 1994.

Shpakov, A.O.; Derkach, K.V.; Dar'in, D.V.; Lobanov, P.S. (2014). Activation of adenylyl cyclase by thienopyrimidine derivatives in rat testes and ovaries. *Cell and Tissue Biology*, 8(5), 400-406, 2014.

Silva, J.R.V.; Figueiredo, J.R.; Van Den Hurk, R. Involvement of growth hormone (GH) and insulin like growth factor (IGF-I) system in ovarian folliculogenesis. *Theriogenology*, v.71, p. 1193-1028, 2009.

Sojka, J.E.; Levy, M. Evaluation of endocrine function. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v.11, n.3, p. 415-435, 1995

Sparkes, A.H.; Adams, D.T.; Douthwaite, J.A.; Gruffydd-Jones, T.J. Assessment of adrenal function in cats: response to intravenous synthetic ACTH. *Journal of Small Animal Practice*, v.31, n.1, p. 1-4, 1990.

Sparkes, A.H.; Jones, B.R.; Gruffydd-Jones, T.J.; Walker, M.J. Thyroid function in the cat: assessment by the TRH response test and the thyrotrophin stimulation test. *Journal of Small Animal Practice*, v.32, n.2, p. 59-63, 1991.

Spencer, S.J.; Emmerzaal, T.L.; Kozicz, T.; Andrews, Z.B. Ghrelin's role in the hypothalamic-pituitary- adrenal axis stress response: implications for mood disorders. *Biological Psychiatry* (in press), 2014;

Steven, L.M.; Affleck, K.; Fitzgerald, B. Induction of ovulation in anestrous mares by a continuous-release hormone depot of

gonadotropin relising hormone agonist (CH690030). *Proceedings of the Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, v.36, p. 47-60, 1991.

Stuber, D.C.; JohnSOn, C.L.; Green, C.A.; McLaren, D.G.; Bahr, J.M.; Easter, R.A. Effect of dose and route of administration of thyroid releasing hormone (TRH) on the concentration of prolactin (Prl) and thyroxine (T4) in cyclic gilts. *Domestic Animal Endocrinology*, v.7, n.3, p. 291-297, 1990.

Sugino, T.; Hasegawa, Y.; Kurose, Y.; Kojima, M.; Kangawa, K.; Terashima, Y. Effects of ghrelim on food intake and neuroendocrine function in sheep. *Animal Reproduction Science*, v. 82-8, p.183-194, 2004.

Suna, B.; Fujiwarab K.; Adachia, S.; Inouea, K. Physiological roles of prolactin-releasing peptide. *Regulatory Peptides*, v.126, n.1-2, p.27-33, 2005.

Thatcher, W.W.; Drost, M.; Savio, J.D.; Macmillan, K.L.; Entwistle, K, W, ; Schmitt, E.J.; Sota, R.L de la; Morris, G.R.; De-la-Sota, R.L. New clinical uses of GnRH and its analogues in cattle. *Animal Reproduction Science*, v.33, n.1-4, p.27-49, 1993.

Thiede, G. Opportunities for somatotropin in America and Europe. Evaluation of an official US document. *Molkerei Zeitung Welt der Milch.* v.46, n.1-2, p.12-16, 1992.

Thompson, D.L., Jr.; Rahmanian, M.S.; DePew, C.L.; Burleigh, D.W.; De Uza, C.J.; Colborn, D.R. Growth hormone in mares and stallions: pulsatile secretion, response to growth hormone-releasing hormone, and effects of exercise, sexual stimulation, and pharmacological agents. *Journal of Animal Science*, v.70, n.4, p. 1201-1207, 1992.

Thompson, J.C.; Ellison, R.; Gillett, R.; Badcoe, L. Problems in the diagnosis of pituitary adenoma (Cushing' syndrome) in horses. *New Zealand Veterinary Journal*, v.43, p. 79-82, 1995.

Tsutsui, K.; Ubuka, T.; Bentley, G. E.; Kriegsfeld, L. J. Review: regulatory mechanisms of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) synthesis and release in photoperiodic animals. *Frontiers in neuroscience*, v.7, art.60, p. 1-11, 2013.

Tveit, B.; Lingaas, F.; Standal, N. Thyroid function in heifers measured by hormone levels before and after injection of thyrotropin releasing hormone. I. Methods, repeatability and correlation with production traits. *Acta Agriculturae Scandinavica*, v.40, n.2, p. 175-181, 1990.

Veissier, I.; Reenen C.G.; Andanson, S.; Leushuis, I.E.; Reene C.G. Adrenocorticotrpic hormone and cortisol in calves after corticotropin-releasing hormone. *Journal of Animal Science*, v.77, n.8, p. 2047-2053, 1999.

Verstegen-Onclin, K., Verstegen, J. Endocrinology of pregnancy in the dog: A review. *Theriogenology*, v.70, p. 291-299, 2008.

Vermont governor signs rbST labelling law, voices concern over possible legal challenges. *World Food Regulation Review*, v.3, n.12, p. 22, 1994.

Wahab, F; Shahab, M.; Behr, R. The involvement of gonadotropin inhibitory hormone and kisspeptin in the metabolic regulation of reproduction. *Journal of Endocrinology*, v.225, p. R49-R66, 2015.

Watson, E.D.; Pedersen, H.G.; Thomson, S.R.M.; Fraser, H.M. Control of follicular development and luteal function in the mare: Effects of a GnRH antagonist. *Theriogenology*, v.54, n.4, p. 599-609, 2000.

Wekerle, L.; Szollosi, E.; Latits, G.; Feher, T. Dynamics of GnRH-induced testosterone level in the blood serum of rams during and out of breeding season. *Magyar Allatorvosok Lapja*, v.45, n.11, p. 661-665; 1990.

Wiest, J.J.; Thompson, D.L., Jr.; McNeill-Wiest, D.R.; Garza, F.H., Jr.; Mitchell, P.S. Effect of administration of adrenocorticotropic hormone on plasma concentrations of testosterone, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and cortisol in stallions. *Journal of Equine Veterinary Science*, v.8, n.2, p. 168-170, 1988; 10th Symposium, Equine Nutrition e Physiology Society, Colorado State University, 11-13 June 1987.

Wolf, M.; Wolf, R.; Richter, A.; Preuss, M.; Tschauschev, P. Results of the use of the GnRH analogue Gonavet for the improvement of fertility in German Mutton Merino sheep. *Monatshefte fur Veterinarmedizin*, v.46, n.3, p. 94-97, 1991.

Yen, S.S.C.; Jaffe, R.B.; Barbieri, R.L. *Reproductive endocrinoloy: physiology, pathophysiology and clinical management*. Saunders, Philadelphia, 4th ed., 1999.

Zaghloul, A.H.; Daghash, H.; Megahed, G.A.; Shehata, S.H. The use of GnRH analogue for the treatment of ovarian inactivity in cows and buffaloes. *Assiut Veterinary Medical Journal*, v.29, n.57, p. 235-240, 0 1993

Zhang, S.H.; Hennessy, D.P.; Cranwell, P.D. Pituitary and adrenocortical responses to corticotropin-releasing factor in pigs. *American Journal of Veterinary Research*, v.51, n.7, p. 1021-1025, 1990.

29

Agentes que Interferem no Metabolismo de Cálcio e Fósforo

Célia Aparecida Paulino | Rosa Maria Cabral

INTRODUÇÃO

Os minerais, entre eles o cálcio e o fosfato, são nutrientes essenciais para a saúde e atuam de forma isolada ou combinada com outras substâncias químicas em diferentes funções do organismo.

O cálcio (Ca^{2+}) e o fosfato (PO_4^{3-}) são os principais componentes minerais dos ossos e também fazem parte dos mais importantes minerais necessários às funções celulares em geral. Por isso, são requeridas concentrações adequadas destes elementos no líquido extracelular para o adequado funcionamento de uma ampla variedade de tecidos e processos fisiológicos no organismo animal.

O cálcio é essencial na formação óssea normal, na contração muscular, na coagulação sanguínea e na transmissão nervosa; também está envolvido na ativação de certos sistemas enzimáticos, além de atuar como segundo mensageiro intracelular, regulando a ação de neurotransmissores, hormônios e fatores de crescimento. O cálcio estabelece o equilíbrio das atividades funcionais orgânicas juntamente com o fosfato (ou o fósforo) e coordena as ações do sódio e do potássio na contração muscular cardíaca.

Em associação ao cálcio, o fosfato atua no desenvolvimento e na manutenção do tecido ósseo. Estes dois minerais têm a função de suprir as necessidades do organismo, especialmente durante os períodos de prenhez e lactação dos animais domésticos e em períodos de postura das aves.

O fosfato ainda participa indiretamente do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas e é um dos principais componentes da estrutura cristalina dos ossos, dos dentes e dos músculos. É um componente essencial de diversas moléculas básicas e produtos intermediários do metabolismo glicolítico, biomoléculas indispensáveis para estruturação e crescimento celular, metabolismo e armazenamento energético, transdução de sinais, bem como para funções mais especializadas, como transporte de membrana, contração muscular e transmissão de impulsos nervosos.

Na sua forma inorgânica, o fosfato também é responsável pela transferência de energia biológica, ou seja, serve de substrato para enzimas intracelulares envolvidas na glicólise e na cadeia respiratória. Além disso, os íons fosfato têm um importante papel no equilíbrio acidobásico, funcionando como tampões intra- e extracelulares, em particular como tampão nos túbulos renais.

O cálcio e o fósforo apresentam funções bastante dinâmicas, como a remodelação constante dos ossos, que são os principais meios de sustentação estrutural do corpo e fornecem o espaço necessário para a hematopoese.

Nos animais jovens em fase de crescimento, o cálcio e o fosfato são depositados nos ossos, principalmente quando os níveis séricos destes minerais estão elevados.

O controle metabólico do cálcio e fosfato no organismo é mantido por meio de um sistema complexo que envolve a vitamina D, o paratormônio e a calcitonina. Estes três hormônios trabalham em associação com o cálcio e fosfato, presentes no trato gastrintestinal (principalmente nos intestinos), ossos e rins, a fim de manter continuamente os níveis séricos destes elementos e realizar sua deposição óssea de forma equilibrada.

PRINCIPAIS FONTES DE CÁLCIO E FÓSFORO PARA OS ANIMAIS

Há grande variabilidade na concentração de cálcio e fósforo em diferentes alimentos, mas a maioria das fontes destes minerais é bem utilizada por todas as espécies animais.

O cálcio e o fósforo estão amplamente distribuídos no solo e nos vegetais e são essenciais para o crescimento dos organismos vivos, embora sua concentração possa variar de acordo com o tipo de solo e de fertilização nele utilizada.

De modo geral, o feno contém mais cálcio que os grãos, e o feno de leguminosas (alfafa e trevo) mais que o de gramíneas, enquanto os grãos possuem mais fósforo que o feno.

Alguns alimentos e suplementos minerais, como silagem de milho, polpa de frutas cítricas e de beterraba, fosfato bicálcico, fosfato desfluorado, farinha de ossos, cascas de ostras e pedra calcárea, apresentam mais cálcio do que fósforo, enquanto cevada, milho, trigo, semente de soja, fosfato monocálcico e fosfato monossódico possuem mais fósforo que cálcio.

Um fator limitante em animais que recebem altos teores em grãos é a concentração de ácido fítico (ou fitato) e seus sais, os quais limitam a disponibilidade de cálcio, fósforo e magnésio pela formação de complexos insolúveis não facilmente disponíveis para absorção. Em animais herbívoros, em especial, a matéria vegetal fibrosa (gramíneas) pode prejudicar a absorção do cálcio pela presença de vários elementos, dentre eles, fitatos e oxalatos, que formam complexos insolúveis e diminuem a capacidade de absorção do cálcio.

Em geral, as necessidades dietéticas de cálcio e fósforo variam com a idade, sendo menores para os animais adultos e maiores para os lactantes.

O cálcio e o fósforo mantêm uma relação fisiológica (Ca:P) que normalmente é recomendada na proporção média de 1:1 a 2:1, para manutenção da maioria das atividades funcionais dos animais. É necessário um equilíbrio entre absorção, distribuição, excreção e armazenamento de cálcio e fósforo para que as funções fisiológicas normais dos animais sejam mantidas, evitando-se, com isso, distúrbios relacionados com déficit ou excesso destes componentes.

No Quadro 29.1 são indicados os valores necessários de ingestão/dia de cálcio e fósforo para a manutenção da homeostase destes minerais em animais adultos saudáveis. Ressalte-se que nas fases de crescimento, reprodução, lactação e senilidade, as demandas orgânicas destes íons se modificam.

QUADRO 29.1 Necessidade diária de ingestão de cálcio e de fósforo nas espécies animais domésticas.

Espécie animal	Cálcio/dia (%)	Fósforo/dia (%)
Equina	1,5	1
Bovina	2	1
Ovina	2	1
Caprina	2	1
Suína	0,4	0,3
Canina	1,5	1
Felina	0,6	0,5
Aves	1,1	0,8

Adaptado de Merck e Co., 2010. Disponível em: http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp.

METABOLISMO E HOMEOSTASE DO CÁLCIO E DO FÓSFORO

Absorção

A absorção do cálcio e do fósforo proveniente da dieta ocorre no intestino delgado. A absorção intestinal de cálcio requer que o mesmo esteja em sua forma iônica livre, o que é auxiliado pela chegada de quimo ácido proveniente do estômago.

A absorção de cálcio é influenciada por diversos fatores internos e externos, tais como:

- Idade (a capacidade de absorção de cálcio diminui com o avanço da idade do animal)
- Prenhez e lactação (quando há maior necessidade de cálcio para o feto e a produção de leite)
- Quantidade de cálcio e fosfato ingerida (depende da quantidade e formulação da dieta oferecida)
- Disponibilidade de vitamina D (a absorção de cálcio depende de nível adequado de vitamina D no organismo)
- Disponibilidade de paratormônio (PTH) (hormônio responsável pela homeostase do cálcio no organismo)
- Altos níveis séricos de hormônios glicocorticoides (reduzem a absorção de cálcio)
- Baixos níveis séricos de hormônios tireoidianos (reduzem a absorção de cálcio)
- Condições clínicas, como a acidose metabólica (reduzem a absorção do cálcio)
- Uso de diuréticos tiazídicos (aumenta a reabsorção do cálcio).

Em relação ao fosfato, também ocorre ampla absorção no intestino delgado dos animais; todavia, a absorção do cálcio ocorre, sobretudo, no duodeno, e a do fosfato, no jejuno. Grandes quantidades de fosfato administradas por via oral podem não ser totalmente absorvidas, o que resulta em ação laxante; deste modo, sais de fosfato podem ser utilizados como laxantes leves (para detalhes, veja *Capítulo 32*).

A alta eficiência absortiva do fosfato (aproximadamente de 70 a 90% ou mais) resulta em uma relação quase linear entre absorção e ingestão, representando um sério problema em condições de insuficiência renal, pois a grande quantidade filtrada de maneira contínua não pode ser adequadamente excretada, o que leva à hiperfosfatemia.

Assim como o cálcio, a absorção intestinal do fosfato declina com a idade e diminui também com o aumento do cálcio na dieta, sendo este um procedimento muito empregado para o controle da absorção de fosfato em pacientes com insuficiência renal. Ainda, os hidróxidos de alumínio e de magnésio são capazes de se ligar ao fosfato no lúmen intestinal e, assim, prejudicar sua captação.

Em condições fisiológicas, há um estado de equilíbrio dinâmico entre cálcio e fosfato, e a excreção renal de ambos compensa a absorção intestinal. De modo geral, mais de 98% do cálcio e 85% do fosfato filtrados são reabsorvidos pelos rins; a reabsorção tubular renal normalmente recupera 99% do cálcio filtrado por dia.

Distribuição

No sangue, o cálcio apresenta-se sob duas formas principais: uma delas não difusível (40%), ligada a proteínas plasmáticas (em especial a albumina), e a outra como cálcio difusível (60%), da qual uma fração de 10% apresenta-se complexada a ânions do plasma e outra de 50% encontra-se na forma iônica livre.

O cálcio iônico é a principal fração que exerce funções sobre os diversos órgãos. Assim sendo, a diminuição da concentração de cálcio ligado a proteínas plasmáticas (não iônico), em situações de hipoproteinemia, não tende a produzir sinais clínicos de hipocalcemia, a não ser que haja também redução do cálcio iônico.

O cálcio é primariamente um íon extracelular, enquanto o fosfato e o magnésio são principalmente íons intracelulares.

Ao contrário do cálcio, o fosfato está amplamente distribuído em tecidos não ósseos, representando cerca

de 15% do seu conteúdo corporal total. O restante encontra-se depositado como fosfato inorgânico na porção mineral dos ossos, principalmente na forma de hidroxiapatita ($Ca_{10}[PO_4]_6[OH]_2$).

No soro, o fosfato existe quase que exclusivamente como íon livre ou em associação com outros cátions e, diferentemente do cálcio, apenas uma pequena fração (cerca de 12%) está ligada a proteínas.

Eliminação

O excesso de cálcio e de fósforo proveniente da dieta e não absorvido no trato gastrintestinal é excretado diretamente nas fezes dos animais.

A bile é a principal fonte endógena de cálcio fecal, sendo os sais biliares capazes de aumentar a solubilidade e a absorção do íon; a falta dos mesmos pode levar à deficiência de cálcio. O cálcio de origem biliar soma-se àquele proveniente de saliva, suco pancreático e entérico, constituindo o cálcio endógeno, que se junta ao dietético não absorvido no trato gastrintestinal para ser eliminado nas fezes.

A excreção de cálcio também ocorre por meio do leite e do suor; entretanto, a excreção urinária é mais importante do ponto de vista quantitativo, sendo o resultado da quantidade filtrada nos glomérulos e da quantidade reabsorvida nos túbulos renais.

Aproximadamente 60% da reabsorção tubular de cálcio ocorrem nos túbulos proximais e cerca de 20 a 25% na alça de Henle. Uma proporção de 8 a 10% do cálcio filtrado é reabsorvida nos segmentos tubulares finais por mecanismos saturáveis ativos presentes nas membranas, os quais são os principais alvos da regulação hormonal da excreção renal de cálcio.

O paratormônio (PTH), produzido pelas glândulas paratireoides, é o principal regulador do transporte tubular renal de cálcio, aumentando sua reabsorção em múltiplos locais a partir dos túbulos proximais renais. Por sua vez, o hormônio calcitonina, produzido pela glândula tireoide, reduz a reabsorção tubular proximal de cálcio independentemente do PTH. Desta maneira, a excreção aumentada de cálcio na urina (hipercalciúria) pode ocorrer mediante supressão da função paratireoidiana ou exacerbação da função tireoidiana.

Ainda, em um estudo experimental visando observar a ação do PTH na reabsorção óssea, foi administrado este hormônio a equinos saudáveis, pela via subcutânea, em doses intermitentes. Os resultados mostraram que, a longo prazo, não houve comprometimento do metabolismo ósseo normal dos equinos saudáveis, sugerindo que a reabsorção óssea não é aumentada pelo PTH.

Os efeitos dos hormônios insulina, glucagon e hormônio antidiurético (ADH ou vasopressina) na excreção urinária de cálcio são controversos. Em experimentos envolvendo ratos e camundongos, os dois últimos hormônios parecem aumentar a reabsorção renal de cálcio e causar hipocalciúria. Os estrógenos também apresentam efeito hipocalciúrico, enquanto o excesso crônico de glicocorticoides e de mineralocorticoides causa hipercalciúria por mecanismos distintos. Os glicocorticoides parecem acelerar a retirada de cálcio do osso e, consequentemente, aumentar a carga de cálcio no sangue a ser filtrada, sem alteração significante da reabsorção tubular. Já os mineralocorticoides aparentemente inibem a reabsorção tubular proximal e distal de cálcio.

Além disso, alguns medicamentos aumentam a excreção renal de cálcio, tais como: os antibióticos aminoglicosídeos (pela via intravenosa), os digitálicos (ou cardiotônicos ou gangliosídeos cardíacos) e os diuréticos furosemida e ácido etacrínico (inibidores da reabsorção de cloretos na alça de Henle). Por outro lado, outros aumentam a reabsorção tubular renal de cálcio, a saber: os diuréticos tiazídicos e a amilorida (inibidores da reabsorção de sódio nos túbulos distais) e os anti-inflamatórios (inibidores da síntese de prostaglandinas), que aumentam a reabsorção tubular de cálcio e magnésio.

A alta ingestão de fosfato também diminui a excreção urinária de cálcio de três maneiras, ou seja, estimulando as glândulas paratireoides, reduzindo os níveis de calcitriol e por efeito tubular direto. Ainda, o excesso de magnésio pode causar hipercalciúria (aumento da excreção renal de cálcio) e hipocalcemia (redução do nível sérico de cálcio), já que o magnésio é capaz de competir pelos sítios de reabsorção na alça de Henle, além de suprimir a secreção endógena de PTH.

Alta ingestão proteica aumenta a taxa de cálcio urinário, em parte por comprometimento do mecanismo de reabsorção tubular renal. A natriurese (aumento da excreção urinária de sódio) faz aumentar também a perda

de cálcio pela urina, durante a diurese osmótica. Maiores detalhes sobre os mecanismos normais de diurese são descritos no *Capítulo 26*.

O fosfato é excretado principalmente pelos rins, embora pequenas quantidades sejam eliminadas pelo suor, pela saliva e pelas fezes.

Uma vez que a absorção intestinal do fosfato não tem mecanismos eficientes de controle, a reabsorção tubular renal do fosfato representa o principal determinante de sua concentração sérica e constitui-se em alvo de numerosas influências. Assim, a quantidade de fosfato filtrada pelos glomérulos é determinada pela extensão de sua ligação com proteínas plasmáticas e formação de complexos com cátions. Durante uma hipercalcemia, por exemplo, o fosfato filtrado pode estar reduzido em 20%, provavelmente pela formação de complexos de fosfato de cálcio.

A reabsorção-excreção renal de fosfato pode ser influenciada pelos seguintes fatores:

- O próprio fosfato, que, uma vez retirado ou suplementado na dieta, promove, de forma rápida, respectivamente, aumento ou diminuição da sua reabsorção tubular compensatória
- Cálcio, que, administrado a animais sadios, reduz a excreção urinária de fosfato, por efeito direto dos íons cálcio na reabsorção tubular ou por intermédio de alterações nos níveis de PTH circulantes
- Vitamina D, que corrige a hipofosfatemia presente na hipovitaminose D, aumenta a reabsorção tubular do fosfato
- PTH, que apresenta efeito fosfatúrico (aumenta a taxa de fosfato na urina) ao diminuir a reabsorção tubular de fosfato
- Outros hormônios, como a calcitonina, que em doses altas induz fosfatúria; GH, insulina e tiroxina, que aumentam a reabsorção tubular de fosfato; estrógeno, glicocorticoides e mineralocorticoides, glucagon, vasopressina, norepinefrina, dopamina, acetilcolina e prostaglandinas, os quais reduzem a reabsorção tubular de fosfato e promovem a fosfatúria
- Alguns medicamentos, como acetazolamida (diurético inibidor da anidrase carbônica), que apresenta potente efeito fosfatúrico, agindo de forma similar ao PTH, principalmente no túbulo renal proximal.

Acumulação ou armazenamento

No organismo animal, os principais reservatórios de cálcio e fosfato são os ossos, que são constituídos por componentes orgânicos (25%) e inorgânicos (75%). A parte orgânica do osso inclui: as células (osteoblastos, osteoclastos, osteócitos e células de revestimento ósseo), o osteoide (matriz constituída de fibras de colágeno do tipo I) e diversas outras proteínas em menor quantidade.

A parte inorgânica do osso consiste em sais cristalinos de fosfato de cálcio (cristais de hidroxiapatita). O esqueleto ósseo armazena cerca de 99% do cálcio total e cerca de 85% do fosfato do organismo na forma de cristais de hidroxiapatita, que também contêm sódio, potássio, magnésio, carbonato e fluoreto.

A homeostasia óssea depende do equilíbrio dinâmico entre a formação óssea (processo anabólico comandado pelos osteoblastos) e a reabsorção óssea (processo catabólico comandado pelos osteoclastos). A regulação desses processos é determinada por hormônios, fatores mecânicos e citocinas.

AGENTES REGULADORES DA CONCENTRAÇÃO SANGUÍNEA DE CÁLCIO E DE FOSFATO

Existem muitos agentes que podem participar da manutenção da homeostasia do cálcio e fosfato. Dentre eles, os principais são: a vitamina D (considerada um hormônio atualmente) e seus metabólitos, o PTH (glândulas paratireoides) e a calcitonina (glândula tireoide). Outros hormônios como a prolactina, o GH, vários hormônios tireoidianos, hormônios sexuais e os glicocorticoides são reguladores secundários, pois influenciam a homeostasia de cálcio e fósforo em determinadas circunstâncias fisiológicas.

Outros agentes químicos (não hormonais) também podem influenciar a regulação do cálcio e do fosfato, a saber: bifosfonados, preparações farmacêuticas contendo vitamina D, sais de fosfato, sulfato de sódio, EDTA (ácido etilenodiaminotetracético), flúor, certos diuréticos (furosemida, ácido etacrínico, tiazidas e amilorida) e,

ainda, compostos calcimiméticos, como o cinacalcete.

Agentes hormonais

Vitamina D e seus metabólitos

A vitamina D (calciferol) é obtida a partir de duas fontes naturais – uma é resultante da conversão fotoquímica do 7-desidrocolesterol (provitamina D_3) em vitamina D_3 (colecalciferol) e a outra da conversão do ergosterol (provitamina D_2) em vitamina D_2 (ergocalciferol), respectivamente, por ação dos raios ultravioleta sobre a pele dos animais e sobre os vegetais. Maiores detalhes sobre o metabolismo da vitamina D estão descritos no *Capítulo 58*.

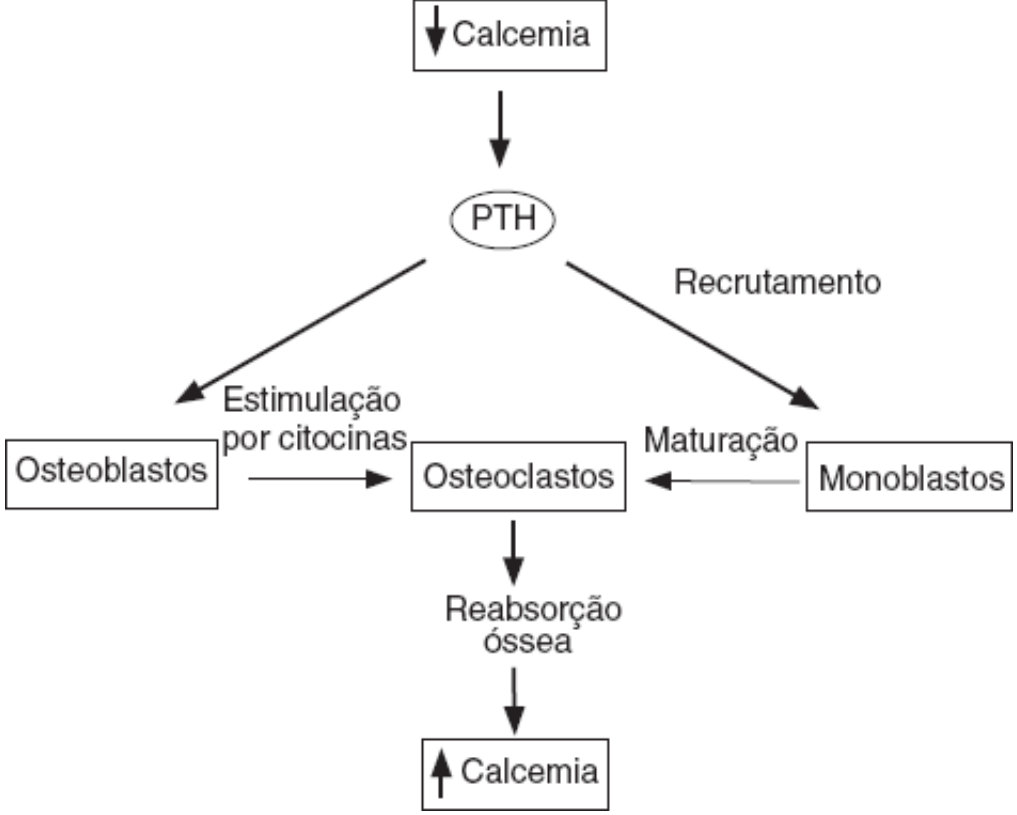
A vitamina D não é biologicamente ativa, e deve ser primeiro transformada por meio de duas vias metabólicas.

A primeira via ocorre no fígado, mediante a ação da enzima D-25-hidroxilase, presente no retículo endoplasmático, onde sofre hidroxilação formando o 25-hidroxicolecalciferol (25[OH]D_3 ou calcifediol), que surge rapidamente na circulação. É provável que o intestino e os rins das aves produzam o calcifediol de modo semelhante.

A segunda via envolve ativação renal do 25-hidroxicolecalciferol, por um processo de hidroxilação promovido pela enzima 25(OH)D-1α-hidroxilase e estimulado pelo PTH circulante, para formar o 1,25-di-hidroxicolecalciferol (1,25$[OH]_2D_3$ ou calcitriol), que é o metabólito mais potente da vitamina D.

A hipocalcemia pode ativar diretamente a hidroxilase renal (25[OH]D-1α-hidroxilase), além de afetá-la indiretamente via PTH. Por outro lado, a hipofosfatemia estimula a hidroxilação renal, embora não seja conhecido se por um efeito direto ou indireto. O calcitriol pode ainda controlar esta hidroxilase por *feedback* negativo, bem como deprimir a secreção de PTH diretamente ou por intermédio do aumento da calcemia. Os mecanismos desta hidroxilação estão representados na Figura 29.1, que esquematiza o papel da vitamina D no metabolismo do cálcio.

Quando o PTH está diminuído, ou quando os animais recebem dietas ricas em cálcio e vitamina D, o calcifediol converte-se no metabólito 24,25$[OH]_2D_3$ (24,25-di-hidroxicolecalciferol), por meio da ação da 25(OH)D-24-hidroxilase renal. O papel desta substância ainda é obscuro, mas acredita-se que este represente um modo de eliminação do calcifediol, uma vez que o 24,25$[OH]_2D_3$ é o menos ativo desses três metabólitos. O mais importante estímulo para a troca do metabolismo da 25(OH)D-1α-hidroxilase para 25(OH)D-24-hidroxilase é o próprio calcitriol.



■ **Figura 29.1** Papel da vitamina D no metabolismo do cálcio. PTH: paratormônio.

Durante o período de prenhez, a placenta pode aumentar os níveis circulantes de calcitriol, que é mais ativo do que os demais metabólitos na estimulação do transporte intestinal de cálcio e na sua mobilização (reabsorção) a partir dos ossos. De fato, a suplementação experimental de vitamina D_3 durante a prenhez de ratas aumentou o crescimento do esqueleto dos filhotes.

Os dois metabólitos ativos da vitamina D (calcifediol e calcitriol) atravessam a membrana de células-alvo e se ligam a receptores específicos no núcleo celular (receptores de vitamina D, chamados receptores VDR), iniciando a síntese de proteínas específicas, como as calbindinas e outras proteínas ligantes de cálcio, que estimulam o transporte deste elemento.

Os metabólitos da vitamina D promovem dois efeitos principais que levam ao aumento da concentração sérica de cálcio. Um efeito direto, ou seja, aumentam a absorção do cálcio e fosfato da dieta por estimularem a captação destes elementos da mucosa intestinal para o sangue (efeito direto) e por estimularem sua liberação do osso para o sangue (efeito indireto). E um efeito indireto, que é dependente da atividade celular, ou seja, ocorre através de receptores em células osteoblásticas, as quais estimulam a atividade de osteoclastos, liberando o cálcio e o fosfato ósseos. Por outro lado, a calcitonina inibe a atividade dos osteoclastos, impedindo a liberação destes minerais do osso para o sangue.

A regulação do metabolismo da vitamina D é feita por meio dos seus próprios metabólitos. Assim, o calcitriol tem sua produção aumentada na deficiência dietética de vitamina D, cálcio e fosfato, além de ser também aumentada pelos hormônios PTH, GH, estrógenos e prolactina. O aumento destes três últimos hormônios explicaria a maior eficácia da absorção intestinal de cálcio em períodos de maior demanda deste elemento, como nas fases de crescimento, lactação e prenhez dos animais.

Galinhas na fase de ovulação, por exemplo, apresentam aumento de secreção de estrogênio e progesterona, estimulando a hidroxilação do calcifediol no rim, com consequente formação do calcitriol, responsável pela utilização do cálcio ósseo e pelo aumento da sua absorção intestinal para deposição no ovo em desenvolvimento.

No osso, o calcitriol mantém sua função básica de preservar a homeostasia do cálcio mobilizando as reservas deste elemento, a partir da sua remoção da matriz óssea. Em condições normais, o calcitriol e o PTH agem juntos em um processo fisiológico contínuo de remodelação óssea e na manutenção da concentração

sérica normal do cálcio quando sua ingestão é inadequada. Entretanto, altas concentrações de calcitriol estimulam a mobilização do cálcio ósseo, mesmo sem o PTH. Por outro lado, o efeito deste hormônio sobre os ossos encontra-se muito reduzido na ausência de vitamina D.

Paratormônio

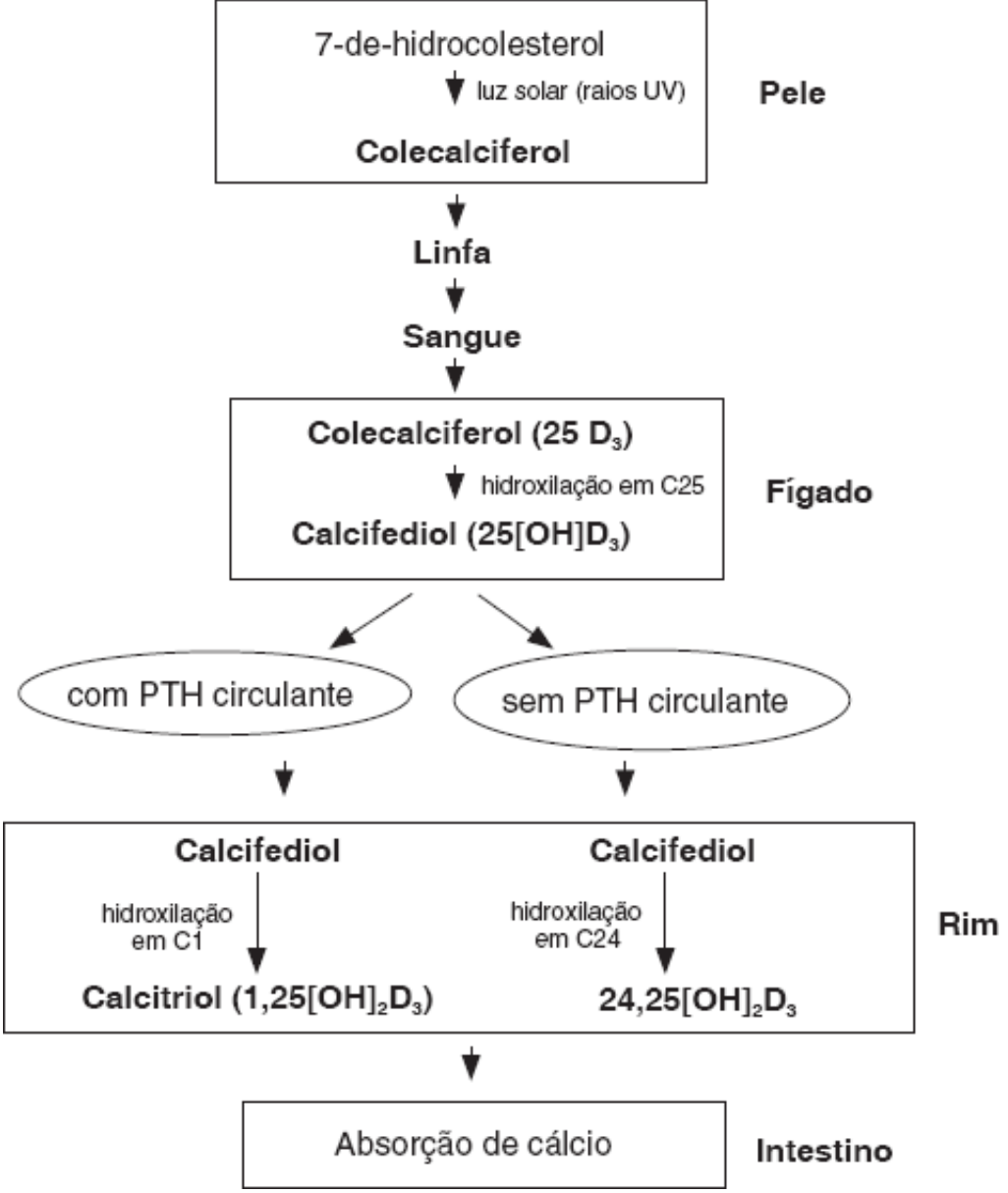
O PTH é um hormônio polipeptídico secretado pelas glândulas paratireoides, que se liga a receptores de membrana em células-alvo (nos ossos, rins e no intestino) e age estimulando a captação de cálcio para o meio extracelular, aumentando a concentração sérica de cálcio e diminuindo a de fosfato. Além disto, o PTH regula, nos rins, uma grande variedade de funções na célula epitelial, incluindo a ativação da 25[OH]D-1α-hidroxilase para a síntese de calcitriol, a expressão de receptores de vitamina D e o transporte iônico de cálcio, fosfato e outros íons.

O PTH é secretado em resposta à hipocalcemia e é inibido pela hipercalcemia, como um dos mecanismos mais importantes de controle homeostático rápido para os níveis de cálcio no organismo.

Este hormônio tem dois grandes sítios de ação direta e um sítio de ação indireta para mediar seus efeitos sobre o cálcio e fosfato. Uma das ações diretas ocorre nos rins, diminuindo a reabsorção tubular renal de fosfato e aumentando a de cálcio e magnésio; esta ação leva a aumento da concentração sérica de cálcio e diminuição da de fosfato. A outra ação direta ocorre nos ossos, estimulando a mobilização óssea com aumento da concentração sérica de cálcio. Por ação indireta, o PTH aumenta a absorção intestinal de cálcio por estimular a produção renal de calcitriol.

No osso, o PTH leva a ativação e recrutamento de osteoclastos e, consequentemente, reabsorção óssea. Os osteoclastos maduros, entretanto, não possuem receptores para o hormônio, ao contrário de seus progenitores da medula óssea (monoblastos), os quais sofrem a ação do PTH estimulando a sua diferenciação em osteoclastos maduros. A Figura 29.2 esquematiza as ações do PTH no osso.

Por sua vez, os osteoblastos (principais alvos do PTH no osso) possuem abundante distribuição de receptores para este hormônio e são mais conhecidos por sua ação sobre a deposição óssea e não sobre a reabsorção. Essas células também respondem ao PTH com a liberação de fatores parácrinos (que atuam em células adjacentes) capazes de recrutar novos osteoclastos e/ou ativar os osteoclastos maduros. Dentre estes fatores estão: algumas citocinas, como a interleucina-6 (IL-6); fatores de crescimento, como GM-CSF (fator estimulante de colônia de granulócitos/macrófagos), IGF-I e II (fator de crescimento semelhante à insulina I e II), TGF-β (fator de crescimento transformador β); prostaglandina E_2 (PGE_2), e outros.



■ **Figura 29.2** Ações do paratormônio (PTH) no osso.

Adicionalmente à liberação de fatores de crescimento, citocinas e outros fatores parácrinos, os osteoblastos respondem ao PTH, com proliferação, aumento do metabolismo, transporte iônico, síntese e secreção de proteínas da matriz óssea e de algumas enzimas.

Embora o PTH estimule a atividade osteoclástica e osteoblástica dos ossos, existe claro predomínio da primeira, com a passagem de cálcio e fosfato dos ossos para o sangue.

A secreção do PTH é controlada pela concentração de íons cálcio no líquido extracelular, de forma que uma leve redução dos níveis deste elemento no sangue é capaz de induzir sua secreção pelas glândulas paratireoides. Se a hipocalcemia persistir, tais glândulas hipertrofiam; ao contrário, hipercalcemia e/ou hipervitaminose D causam diminuição do tamanho e a atividade das paratireoides.

O PTH age ligando-se a receptores de superfície e, como resultado da interação hormônio-receptor, observa-se um aumento nos níveis de vários segundos mensageiros celulares, como AMP cíclico (monofosfato de adenosina cíclico), fosfatos de inositol e cálcio livre intracelular, cujas funções fisiológicas estão descritas no *Capítulo 3*. A terapêutica farmacológica para enfermidades que alteram a homeostase do cálcio e fósforo envolve o uso de compostos de fosfato, carbonato de cálcio, vitamina D ou seus análogos. Contudo, estas substâncias alteram níveis de PTH, cálcio e fosfato, sem contudo agir diretamente nas glândulas paratireoides.

Calcitonina

A calcitonina é um hormônio polipeptídico, secretado pelas células parafoliculares da glândula tireoide, cujos

principais efeitos consistem em diminuir os níveis séricos de cálcio e fosfato, por sua ação nos ossos e nos rins.

A secreção da calcitonina é controlada basicamente pela concentração de cálcio plasmático, ou seja, o aumento dos níveis deste elemento eleva os níveis de calcitonina e vice-versa.

É possível que o calcitriol e o estrogênio sejam participantes na regulação da liberação da calcitonina. Também, acredita-se que a calcitonina desempenhe um papel especial após as refeições, já que, uma vez induzida sua liberação por vários peptídios intestinais, parece haver maior retenção de cálcio no esqueleto.

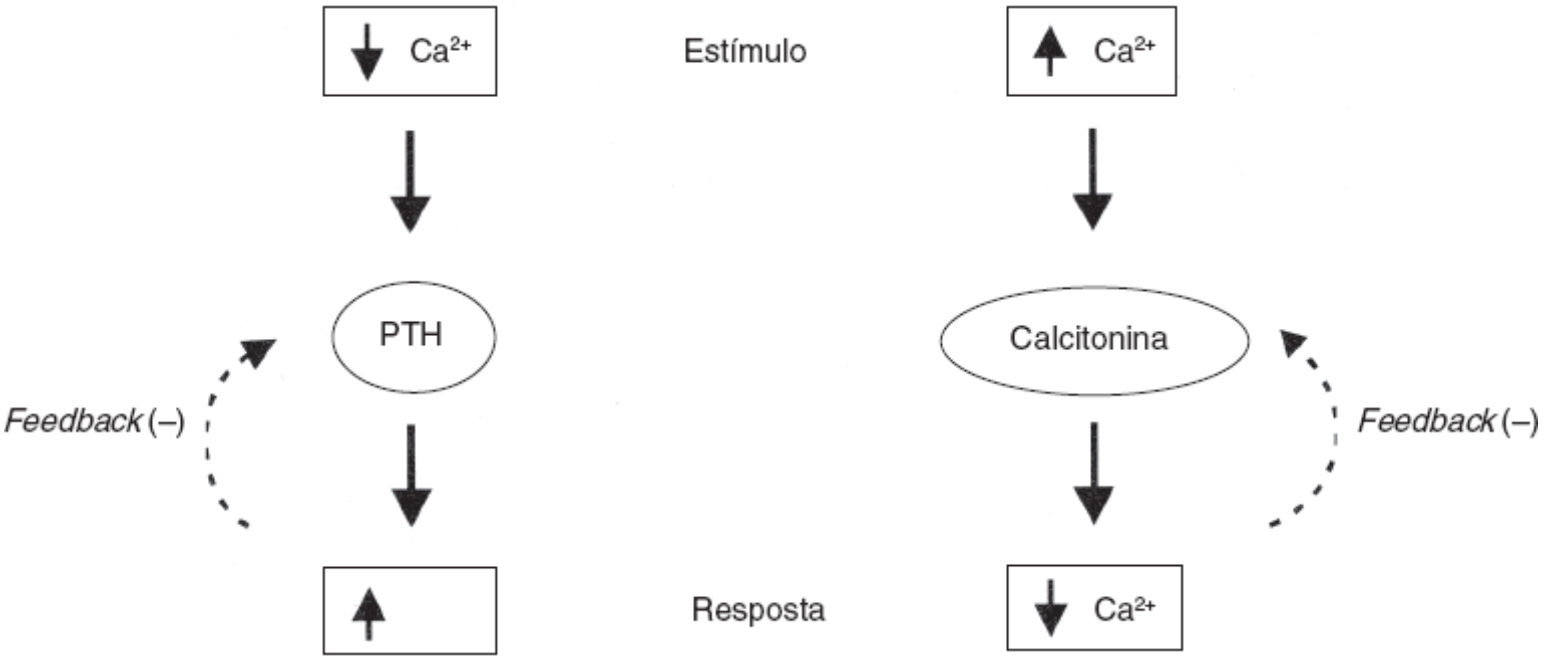
Entretanto, as principais ações da calcitonina consistem na sua capacidade de inibir o recrutamento e a maturação de osteoclastos, reduzindo a sua ação na reabsorção óssea. Nos rins, a calcitonina aumenta a excreção urinária de cálcio, fosfato, magnésio, sódio, potássio e cloreto (em certas espécies animais), diminuindo a reabsorção destes elementos, e estimula a produção de calcitriol.

A Figura 29.3 esquematiza, de forma resumida, os mecanismos básicos de regulação geral da calcemia.

Estrógenos

Os estrógenos são importantes na manutenção da integridade óssea durante a vida reprodutiva das fêmeas.

Esses hormônios inibem a produção de IL-6, citocina que estimula a atividade osteoclástica. Assim, ao diminuírem o recrutamento de osteoclastos, os estrógenos inibem a reabsorção óssea. Além disso, a presença de receptores de estrógenos em células ósseas sugere um efeito direto desses hormônios na remodelação dos ossos. Neste sentido, a terapia de reposição de estrógeno, especialmente pela via oral, tem sido um dos procedimentos mais comuns no tratamento da osteoporose pós-menopausa, em mulheres, uma vez que este hormônio reduz a perda óssea nessa fase da vida.



■ **Figura 29.3** Mecanismos básicos de regulação geral da calcemia. PTH: paratormônio.

Além disso, pesquisas com modelos animais para compreensão de certas doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, apontaram que o estradiol tem função neuroprotetora ao regular a expressão da proteína hipocalcina (proteína sensora de cálcio neuronal) e o cálcio intracelular em lesões cerebrais isquêmicas induzidas, experimentalmente, em camundongos.

Glicocorticoides

Em concentrações fisiológicas, os hormônios glicocorticoides, secretados pelas glândulas adrenais, são necessários para a diferenciação dos osteoblastos.

Além disso, a terapêutica com fármacos corticoides (ou corticosteroides ou glicocorticoides) pode ser útil, em alguns casos, para o tratamento imediato da hipercalcemia desencadeada pela vitamina D e seus metabólitos,

ou outros fatores, uma vez que esses fármacos diminuem a absorção intestinal e a reabsorção tubular renal de cálcio.

Todavia, em níveis mais elevados, os glicocorticoides inibem a formação óssea, por bloquearem o transporte intestinal de cálcio, além de exercerem efeitos diretos nos ossos, inibindo a maturação e a atividade dos osteoblastos, responsáveis pela formação da matriz óssea, e promovendo a apoptose destas células (morte programada); também aumentam a atividade dos osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea, aumentando a perda de massa óssea. Estes hormônios também diminuem a formação do osso por reduzirem a síntese proteica (principalmente de colágeno) em osteoblastos. Esse desequilíbrio no processo de homeostasia óssea provoca osteoporose e maior risco de fraturas.

Esses efeitos indesejáveis produzidos pelos glicocorticoides nos ossos são mais evidentes em situações clínicas que envolvem concentrações patológicas destes hormônios no organismo, como acontece na síndrome de Cushing iatrogênica, distúrbio induzido pelo uso contínuo e prolongado de medicamentos corticoides, utilizados como anti-inflamatórios e imunossupressores (para detalhes, ver *Capítulos 21* e *54*).

Agentes não hormonais

Bifosfonatos ou difosfonatos

Este grupo é representado pelos medicamentos alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato, dentre outros; são análogos estáveis de pirofosfatos, que apresentam importante afinidade pelo cálcio e se ligam à hidroxiapatita presente no osso, sendo liberados lentamente.

Os compostos bifosfonatos acumulam-se na matriz óssea e inibem a atividade dos osteoclastos, impedindo a reabsorção óssea.

Preparações farmacêuticas contendo vitamina D

Neste grupo estão os medicamentos ergocalciferol, calcitriol e alfacalcidol; são utilizados na prevenção e no tratamento das deficiências de vitamina D.

Esses agentes interferem na homeostase do cálcio e do fósforo. Quando utilizados em excesso, produzem hipercalcemia e, na persistência do uso, ocorre deposição de sais de cálcio nos rins.

Compostos calcimiméticos

São medicamentos, como o cinacalcete (Mimpara®; Sensipar®), que têm sido utilizados apenas em Medicina Humana.

O cinacalcete foi originalmente aprovado para tratamento do hiperparatireoidismo secundário à insuficiência renal e ao carcinoma de glândulas paratireoides.

Este medicamento atua como modulador de receptores de cálcio das células das glândulas paratireoides, modificando sua configuração e aumentando sua sensibilidade aos íons cálcio. Causa diminuição dos níveis de PTH e consequente redução do nível sérico de cálcio. Com isso, tem importante papel no tratamento da hipercalcemia, sobretudo, quando provocada por algum distúrbio das glândulas paratireoides.

Compostos ligantes de fosfato

O uso de antiácidos (pela via oral), como os hidróxidos de alumínio e de magnésio, reduz a absorção de fosfato ao ligarem-se aos íons fosfato no trato gastrintestinal. Além disso, os ligantes de fosfato que contêm cálcio (carbonato de cálcio), geralmente utilizados para tratar insuficiência renal crônica, predispõem à calcificação tecidual ao liberarem sais de cálcio.

Diuréticos

Diuréticos tiazídicos | Hidroclorotiazida e clortalidona

Diminuem a excreção renal de cálcio e a incidência de cálculos em pacientes com hipercalciúria idiopática ou provocada pelo hiperparatireoidismo**.** Aumentam a eficiência do PTH ao estimularem a reabsorção de cálcio pelos túbulos renais, causando hipercalcemia. Diminuem a excreção urinária de oxalato e aumentam os níveis

urinários de magnésio e zinco (inibindo a formação de cálculos de oxalato de cálcio).

Diuréticos de alça | Furosemida, ácido etacrínico e bumetanida

Podem aumentar a excreção renal de cálcio e sódio, pela intensa excreção de água.

Sais de fosfato

Podem aumentar a deposição de cálcio no osso e diminuir a concentração de cálcio sérico.

Sulfato de sódio e EDTA (ácido etilenodiaminotetracético)

Formam sais de cálcio pouco dissociáveis e aumentam a excreção renal de cálcio.

DISTÚRBIOS DA HOMEOSTASIA DO CÁLCIO E DO FÓSFORO

As principais doenças dos animais relacionadas com o cálcio e o fósforo acontecem por condições nutricionais inadequadas que geram distúrbios na homeostasia desses elementos, acarretando condições clínicas desfavoráveis que exigem a correção dos seus níveis séricos para o restabelecimento das condições orgânicas fisiológicas dos animais.

A concentração de cálcio no sangue é normalmente mantida dentro de limites estreitos, de aproximadamente 9 a 11 mg/dℓ (na maioria dos animais). No entanto, em galinhas poedeiras, devido à maior necessidade deste elemento para a formação da casca do ovo, os níveis séricos de cálcio estão em torno de 20 a 40 mg/dℓ. Em relação ao fosfato, os seus valores séricos devem permanecer em torno de 2,5 mg/dℓ, em condições orgânicas normais dos animais.

Quando há alterações na concentração de cálcio e fósforo, as funções de muitos tecidos são afetadas. Neste sentido, a ocorrência de alterações na homeostasia dos minerais ósseos pode determinar disfunções celulares (como tetania, coma e fraqueza muscular), distúrbios na sustentação estrutural do organismo (como osteoporose e fraturas) e perda da capacidade hematopoética (como na osteopetrose), provocados pela deficiência de cálcio ou hipocalcemia, e distúrbios como arritmias cardíacas, calcificação de tecidos moles e alterações do sistema nervoso central, desencadeados pelo excesso de cálcio ou hipercalcemia. Há também a possibilidade de ocorrer desequilíbrio eletrolítico quando o animal apresenta enfermidade prévia que compromete os níveis séricos de cálcio e de fosfato, como acontece na peritonite, em bovinos.

Todavia, como cerca de 90% do cálcio ionizado (porção fisiologicamente ativa do elemento) estão ligados à albumina no organismo, o aumento ou redução na concentração sérica desta proteína pode levar, respectivamente, a aumento e diminuição do cálcio total, enquanto a porção ionizada não se altera. Isto pode acarretar erro no diagnóstico de hipo- ou hipercalcemia. Desta forma, para um diagnóstico correto desses distúrbios, o valor do cálcio obtido em uma dosagem sérica deve ser ajustado em relação ao valor da proteína total ou da albumina.

Da mesma forma, o estado acidobásico do organismo também interfere na concentração sérica de cálcio. Assim, enquanto a acidose aumenta, a alcalose diminui a porcentagem de cálcio ionizado, respectivamente, por diminuição e aumento da fração ligada à albumina. Para a interpretação dos valores séricos de cálcio, deve-se, então, fazer a avaliação prévia dessa condição orgânica.

Além disso, várias enfermidades podem alterar a homeostasia do cálcio e do fósforo no organismo, independentemente de afetarem ou não a concentração de cálcio sérico. Quando ocorrem alterações nos níveis séricos e/ou urinários de cálcio, em geral, há também alterações nos níveis séricos de fosfato, causando hipo e hipercalcemia ou hipo- e hiperfosfatemia. Com mais frequência, essas alterações são indicativas da presença de distúrbios subjacentes, tais como hiperparatireoidismo primário, insuficiência renal crônica ou hipervitaminose D.

O tratamento das doenças relacionadas ao metabolismo do cálcio e do fósforo envolve o uso tanto de hormônios reguladores do metabolismo mineral ósseo, como o uso de outros grupos de medicamentos, incluindo hormônios adrenais e gonadais, anti-inflamatórios, diuréticos e agentes quimioterápicos. Os locais em que estes diferentes agentes atuam para produzir seus efeitos no metabolismo mineral incluem o trato gastrintestinal, os rins e os ossos.

Distúrbios relacionados com níveis séricos anormais de cálcio e de fósforo

Hipocalcemia

Em cães e gatos adultos, a hipocalcemia, em geral, aparece quando as concentrações séricas de cálcio forem menores do que 9 e 8,5 mg/dℓ, respectivamente. Nos animais jovens, com menos de 6 meses de idade, esta condição surge com valores inferiores a 7 mg/dℓ, em ambas as espécies. Nesses animais, porém, tal distúrbio é clinicamente raro, mas pode ocorrer nessas ou em outras espécies animais após perda acentuada de cálcio no leite (como na tetania, na paresia puerperal ou na febre do leite em vacas e eclâmpsia em cadelas e gatas), reabsorção diminuída de cálcio dos ossos ou dos rins (como no hipoparatireoidismo primário e na insuficiência renal aguda e crônica), absorção diminuída de cálcio do trato gastrintestinal (como nas síndromes de má absorção) ou quelação/precipitação aumentada de cálcio sérico (como na pancreatite aguda, quando o cálcio é precipitado na forma de sabões insolúveis, ou mesmo por ação de certos agentes tóxicos). Ainda, a hiperfosfatemia e a deficiência de vitamina D também podem levar a hipocalcemia.

A hipocalcemia do parto, também chamada de febre do leite, que ocorre em vacas, em ovelhas com fetos múltiplos e em cabras (menos incidente), é descrita como uma condição com maior frequência em animais mais velhos, que têm menor capacidade de adaptação às condições hipocalcêmicas, além de apresentarem diminuição da eficiência na absorção intestinal deste elemento, o qual normalmente deve estar aumentado durante a prenhez e a lactação. Parece que a febre do leite ocorre nestes animais em função de um número inadequado de receptores intracelulares para o calcitriol (receptores VDR), ou por disfunção destes receptores nas células-alvo do PTH e calcitriol.

Recentes publicações apontam o uso de borogliconato de cálcio para tratamento medicamentoso em quadros de hipocalcemia em vacas, e não registraram mudanças nos níveis do PTH e calcitriol. Além disto, observou-se que o borogliconato de cálcio associado a fluidos intravenosos e neostigmina foram importantes em tratamentos conservadores de bovinos com dilatação do ceco.

Há relato na literatura de que o uso de enemas de sulfato de sódio, quando empregados em gatos, pode causar hipocalcemia e hiperfosfatemia. Também é descrito que o uso da terapia com bicarbonato de sódio, para tratamento de intoxicação por salicilatos (em gatos), pode causar hipocalcemia secundária, coincidindo com observações em pacientes humanos.

A deficiência de vitamina D provoca absorção inadequada de cálcio e fosfato, resultando na falta de mineralização do tecido osteoide em animais lactentes e jovens (raquitismo) e em problemas de manutenção do tecido ósseo normal em animais adultos (osteomalacia). Enquanto no raquitismo a calcificação inadequada gera ossos moles e deformados, na osteomalacia observa-se apenas redução generalizada da densidade óssea, tendendo a ocorrer em épocas de necessidades aumentadas de cálcio, como durante a prenhez e a lactação. A osteomalacia e o raquitismo podem ainda ser causados por doença renal prolongada, que leva à incapacidade de formação de calcitriol.

Gatos com doença renal crônica (DRC) não apresentam lesões gástricas peculiares, como acontece com cães e seres humanos acometidos pela doença, que provoca quadros recorrentes de êmese não responsiva ao tratamento e diarreia. Nos gatos, esses sintomas podem ser achados clínicos não relacionados à DRC. Por isto, neste caso, não é recomendado o uso de protetores gastrintestinais para os gatos, diferente do esquema terapêutico para cães e seres humanos com DRC.

A deficiência de vitamina C experimental, em cobaias, foi capaz de produzir hipocalcemia e redução do cálcio do osso, mesmo com a presença de vitamina D na dieta em quantidades suficientes ou, ainda, esta deficiência foi capaz de exacerbar os efeitos da privação de vitamina D, mostrando a importância da vitamina C no metabolismo da vitamina D.

Ainda, como a vitamina D é lipossolúvel, a esteatorreia pode estar relacionada com a ocorrência de deficiência desta vitamina, por prejuízo em sua emulsificação pelos sais biliares e consequente má absorção intestinal. Além disso, o cálcio tende a formar sabões insolúveis com a gordura, sendo também eliminado nas fezes, o que resulta em deficiência concomitante de cálcio e vitamina D. Igualmente, a terapia prolongada com medicamentos anticonvulsivantes, como o fenobarbital e a fenitoína, é capaz de acelerar o metabolismo da vitamina D, transformando-a rapidamente em produtos inativos e reduzindo os níveis plasmáticos de calcifediol.

Essas alterações podem resultar, indiretamente, em hipocalcemia.

Por outro lado, em estudo realizado com vacas leiteiras adultas, demonstrou-se que uma dieta ácida reduz a incidência de hipocalcemia nas parturientes, quando comparada com uma dieta alcalina.

A tireoidectomia (ablação cirúrgica da glândula tireoide), total ou parcial, também pode levar a quadros de hipocalcemia, em função do resultado da retirada acidental das glândulas paratireoides, cuja localização anatômica é muito próxima da tireoide.

Além disso, hipomagnesemia crônica pode ter profundos efeitos nocivos nos mecanismos homeostáticos do cálcio, resultando em hipocalcemia. A redução grave de magnésio sérico inibe a produção ou a secreção de PTH e calcitriol. Já a hipomagnesemia, com menor intensidade, parece interferir nas ações destes hormônios, provavelmente por indução de resistência das células-alvo aos efeitos fisiológicos do PTH e calcitriol. Desta forma, os sinais clínicos observados nos distúrbios hipomagnesêmicos dos ruminantes são causados mais pelo desenvolvimento da hipocalcemia do que pela própria redução do magnésio.

Sabe-se que cavalos endotoxêmicos, com enterocolite ou estrangulamento intestinal e submetidos a transporte e jejum prolongados, podem apresentar níveis séricos baixos de magnésio, propiciando a hipocalcemia. Apesar disto, o íon magnésio nestes animais tem importante função protetora contra neuro- e cardiotoxicidade.

Clinicamente, a hipocalcemia pode ser assintomática ou levar a manifestações de disfunção neuromuscular grave, que é a sua principal característica. No início, pode haver letargia e anorexia; em situações mais graves, aumento da excitabilidade neuronal, laringospasmo, cabeça voltada para o flanco ou apoiada no chão em posição estendida, tremores musculares focais, ataxia, posição de decúbito lateral, tetania e convulsões. Ao exame físico podem ser observadas: taquicardia, hipotermia (35,5 a 37,8°C), atonia gastrintestinal (discreto timpanismo) e pulso não detectável. Nas vacas (em especial, as leiteiras das raças Jersey e Guernsey), a chamada febre do leite pode ocorrer tanto por diminuição do cálcio, como de fósforo no início da lactação, com paralisia motora e até inconsciência.

Além da hipocalcemia, a hipofosfatemia é um achado clínico bastante frequente em vacas leiteiras na fase inicial da lactação. Para isso, estudos clínicos utilizaram fosfato monopotássico, fosfato monocálcico e fosfato monossódico, pelas vias oral e intrarruminal, e obtiveram resultados satisfatórios com este tratamento.

Além disso, foram administrados carbonato de cálcio e fosfato dicálcico, 5 dias antes do parto de vacas leiteiras, e sulfato de magnésio hepta-hidratado até 14 dias após o parto; esta associação foi eficaz para prevenir a ocorrência de hipocalcemia e hipofosfatemia.

Em equinos, a hipocalcemia causa tetania hipocalcêmica das éguas (tetania da lactação, eclâmpsia, tetania de transporte). Os sinais clínicos são anorexia, disfagia e incoordenação motora. Os equinos em lactação e aqueles submetidos a transporte podem ficar apreensivos, com as narinas dilatadas, sudorese, taquipneia e movimentos diafragmáticos sincronizados. Os casos clínicos graves evoluem para o decúbito com convulsões tetânicas.

Em suínos, a hipocalcemia acarreta duas enfermidades denominadas osteodistrofia fibrosa e luxação da cabeça do fêmur em porcas lactantes. Os suínos gravemente acometidos apresentam incapacidade de levantar-se e andar, distorções dos membros, alargamento das articulações e da face.

Em aves, a deficiência de cálcio resulta em calcificação anormal do esqueleto, predispondo a ave à osteoporose (o cálcio é mobilizado dos ossos para superar a deficiência dietética, ocorrendo rarefação de osso cortical) e afetando a qualidade da casca dos ovos. Enfermidades, como a condrodisplasia tibial (massa de cartilagem anormal na cabeça proximal da articulação tibiotársica que acomete aves jovens, de crescimento rápido, e aves poedeiras), são caracterizadas por apresentar baixo nível de cálcio oferecido na dieta e desequilíbrio de íons cloreto e fósforo disponíveis; com isso o processo normal de ossificação não ocorre.

Ainda, galinhas poedeiras mantidas em gaiolas apresentam paralisia devido a fraturas de vértebras que, subsequentemente, afetam a espinha dorsal. As fraturas são causadas por sequestro de cálcio para a produção da casca de ovo. Com isto, são esvaziadas as reservas de cálcio dos ossos medulares, sendo o osso cortical uma fonte de cálcio para a casca do ovo.

O tratamento da hipocalcemia consiste na correção da sua causa básica e na administração de cálcio e/ou

vitamina D. No entanto, dietas com mais de 2,5% de cálcio, ofertadas durante o crescimento das aves, produzem alta incidência de nefrose e deposição de urato de cálcio nos ureteres, provocando, muitas vezes, altas taxas de mortalidade.

Além de tudo, pesquisa com frangos que receberam pré-bióticos na dieta mostrou efeito benéfico na absorção de cálcio e menor incidência de fraturas de tíbia nesses animais, em comparação com frangos-controle; ressalte-se que pré-bióticos são alimentos não digeríveis que afetam beneficamente o hospedeiro por estimular seletivamente o crescimento e/ou a atividade de uma, ou um número limitado, de bactérias no cólon (para detalhes, veja *Capítulo 52*).

Alguns medicamentos utilizados em Medicina Veterinária para tratamento dos distúrbios da homeostasia do cálcio e fosfato séricos são apresentados nos Quadros 29.2 e 29.3.

Hipercalcemia

Concentrações séricas de cálcio maiores que 12 mg/dℓ em cães adultos e 11 mg/dℓ em gatos adultos, ou concentrações mais altas para os filhotes dessas espécies, podem causar sinais e sintomas de hipercalcemia, que está relacionada com o aumento da captação de cálcio dos ossos, rins e trato gastrintestinal. Valores séricos de cálcio acima de 18 mg/dℓ estão associados ao risco de morte nesses animais.

QUADRO 29.2 Alguns medicamentos contendo cálcio, fósforo e vitamina D utilizados em Medicina Veterinária para o tratamento dos distúrbios da homeostasia de cálcio e de fosfato séricos.

Preparações medicamentosas	Especialidades farmacêuticas e vias de administração
Cálcio	
Gliconato de cálcio	Gliconato de cálcio a 10% e 30%; Solução injetável de gliconato de cálcio simples (IV)
Borogliconato de cálcio	C-M-22® – solução de borogliconato de cálcio composto (IV)
Cloreto de cálcio	Solução coloidal de cálcio simples (IV); Cloreto de cálcio (oral)
Carbonato de cálcio	Carbonato de cálcio-pó (oral) e em associações
Lactato de cálcio	Em associações
Fósforo	
Fosfato monossódico	Fosfosal® e Fosfosan® (frasco-ampola) (IM)
Fosfato monocálcico	Iodocal® (diluir na água)
Glicerofosfato de sódio	Fosfosivam® (IM)
Fosfato de potássio	Solução de fosfato de potássio – 2 mEq/mℓ (IV); fosfato de potássio – 2 mEq/mℓ (IV)
Ortofosfato bicálcico	Fosbovi-LS® (na ração)
Vitamina D	
Ergocalciferol (D_2)	Monovin-D® (IM); Calciferol-D_2® (IM)
Calcitriol ou calciferol (D_3)	Calcijex® (oral); Rocaltrol® (oral)

IV: via intravenosa; IM: via intramuscular.

QUADRO 29.3 Alguns medicamentos contendo calcitonina e associações de medicamentos utilizados em Medicina Veterinária para o tratamento dos distúrbios da homeostasia de cálcio e fosfato séricos.

Preparações medicamentosas	Especialidades farmacêuticas e vias de administração
Associações	
Carbonato de Ca + lactato de Ca + vitamina C	Calcium Sandoz® + vitamina C® 1.000 mg (oral)
Lactogliconato de Ca + carbonato de Ca	Calcium Sandoz-F® (oral)
Gliconato e lactato de Ca + cloreto de Mg	Calcium Farmavet®-injetável (IV ou SC)
Gliconato de Ca + hipofosfito de Mg + dextrose	Glucafós® (IV)
Gliconato de Ca + glicerofosfato de Na + cloreto de Mg + cafeína + dextrose	Calfomag® (IV, SC e IP)
Gliconato de Ca, P e Mg + glicose + efedrina	Calcifedrin® (SC)
Gliconato de Ca e Mg + glicerofosfato de Na + glicose	Calglifós-Mg® (IV, IM e SC)
Gliconato de Ca + fosfato tricálcico + vitaminas A, D e B_{12}	Canical®-granulado (água, leite ou alimento)
Lactato de Ca + Fosfato dibásico de Ca + fluoreto de Na + vitaminas D e B_{12}	Kalyamon-B_{12}® (oral)
Lactato de Ca + fosfato tricálcico + vitaminas A e D	Calcilan®-oral-emulsão (oral)
Fosfato tricálcico + fluoreto de Na	Calcigenol – irradiado® (oral)
Fosfato tricálcico + fluoreto de Na + vitaminas D e B_{12}	Calcigenol – Composto-B_{12}® (oral)
Complexo de Ca + P + outros elementos	Ossopan® (oral); Fosfatec-1127® (ração)
Complexo de Ca + P + Mg	Calcifós® (IV ou SC); Calfon® (SC ou IM)
Complexo de Ca + P + outros elementos e vitaminas	Vitafoscal® (ração); Vitacanis® (ração); Vitafort® (ração); Vionate-P® (ração)
Complexo de Ca + P + vitaminas	Potenay-B_{12}® (oral)
Complexo de Ca + Mg + vitaminas do complexo B	Stimovit® (IV, SC ou IP)
Complexo de Ca + P + vitaminas A, D e B_{12}	Calciotrat-SM®-oral (oral)
Calcitonina	
Suína	Staporos® (IM ou SC)
Humana	Cibacalcina® (IM ou SC)
Sintética (de salmão)	Calsynar® (IM ou SC)

IM: via intramuscular; IP: via intraperitoneal; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea.

Condições patológicas, como hiperparatireoidismo primário ou secundário, hipoadrenocorticismo, insuficiência renal crônica, hipervitaminose D, tumores ósseos metastáticos, hipotermia grave, ingestão de plantas tóxicas com atividade calcinogênica (como *Solanum malacoxylon*, *Cestrum diurnum, Trisetum flavescens* e *Nierembergia veitchii*), entre outras, também podem ser importantes na ocorrência de hipercalcemia.

De fato, a hipercalcemia está presente em 20% dos cães portadores de hipoadrenocorticismo; neste caso, os fatores que levam à hipercalcemia são elevação no citrato de cálcio, hemoconcentração, aumento na

absorção renal de cálcio e aumento na afinidade das proteínas séricas por cálcio. Essa condição clínica pode ou não ser revertida com terapia com corticosteroides.

A hipercalcemia também pode ser observada em bovinos criados em regime extensivo de pastagem e que ingerem a planta tóxica *Solanum malacoxylon,* que eleva os níveis séricos de cálcio e fósforo (atividade calcinogênica), mimetizando a ação do 1,25-di-hidroxicolecalciferol ($1,25[OH]_2D_3$).

Ainda, em aves, a hipercalcemia já foi relatada como achado clínico de síndrome paraneoplásica em animais portadores de linfomas e em galinhas poedeiras que receberam injeções de prostaglandina.

Em grandes animais, particularmente nos equinos, a hipercalcemia pode levar à paralisia periódica hipercalcêmica (PPHI), uma enfermedidade genética com alta frequência nas raças Quarto de Milha, Appaloosa e naqueles equinos resultantes de cruzamentos de Quarto de Milha.

Clinicamente, a hipercalcemia também pode ser assintomática ou levar a manifestações renais, gastrintestinais, cardiovasculares, neuromusculares, com depressão do sistema nervoso central, letargia, fraqueza muscular, anorexia, vômito, polidipsia, poliúria, constipação intestinal, arritmias cardíacas e convulsões. A depressão central pode levar ao coma, podendo até mesmo ser fatal. Uma sequela importante da hipercalcemia é a mineralização de tecidos moles, particularmente, dos rins e coração.

O tratamento da hipercalcemia consiste na correção da sua causa básica, na correção da hipercalciúria resultante e na administração de fluidoterapia para hidratação, terapia com diuréticos (furosemida) e corticosteroides (prednisona), além de tratamento adicional de suporte. Maiores informações sobre tais medicamentos poderão ser encontradas nos *Capítulos 21* e *25*.

Entre os cuidados terapêuticos também pode ser incluída a administração de compostos calcimiméticos (como o cinacalcete), bifosfonatos e calcitonina, que reduzem os níveis séricos de cálcio. Além disso, também pode ser realizada a administração de fosfato, pela via intravenosa, que reduz de forma rápida o cálcio sérico, muito embora esta medida seja perigosa, em razão do risco de hipocalcemia súbita, calcificação ectópica, insuficiência renal aguda e hipotensão.

Hipofosfatemia

Ocorre quando a concentração de fosfato for menor que 3 mg/dℓ (em cães e gatos). Resulta da menor absorção de fosfato do trato gastrintestinal, do aumento da excreção urinária de fosfato ou do desvio do fosfato do compartimento extracelular para o intracelular. Também pode estar relacionada com o hiperparatireoidismo primário, deficiência de vitamina D, hipercalcemia idiopática (sem causa aparente), raquitismo resistente à vitamina D, diabetes melito, alcalose respiratória e outras disfunções.

Clinicamente, a hipofosfatemia se manifesta de forma muito variável ou é até inaparente em certos casos. Podem ocorrer alterações renais (acidose metabólica e hipercalciúria), cardíacas (menor desempenho do miocárdio), hematológicas (anemia hemolítica, diminuição da função leucocitária e anormalidades em plaquetas) e neuromusculares (fraqueza muscular, ataxia e convulsões). Os efeitos a longo prazo incluem miopatia, atrofia muscular e mineralização óssea anormal (osteomalacia). Nos casos mais graves podem ocorrer dor e fraqueza muscular generalizada, necrose muscular e mioglobinúria.

A hipofosfatemia é comum em bovinos; nos animais jovens, há lentidão no crescimento e desenvolvimento de raquitismo e, nos animais adultos, a deficiência de fósforo leva à osteomalacia. Em períodos de seca, a enfermidade é mais grave em bovinos criados extensivamente (principalmente vacas lactantes), em animais jovens e naqueles que estão sob regime de confinamento e alimentados apenas com feno; deste modo, esses animais podem apresentar osteodistrofias nutricionais.

Em ovelhas, a deficiência de fósforo na pastagem, bem como a relação cálcio:fósforo muito desbalanceada (p. ex., 12:1), acarreta sintomas como emagrecimento, claudicação, rigidez na marcha, alargamento das junções costocondrais e curvatura anormal dos ossos longos.

Em equinos e pequenos ruminantes criados em regime de pastagens, a deficiência de fosfato é menos importante em relação ao aparecimento de osteodistrofias nutricionais. Nestas espécies, a deficiência proteica é mais relevante.

Os suínos confinados, principalmente as porcas lactantes, podem apresentar hipofosfatemia secundária à

nutrição de baixa qualidade.

O tratamento da hipofosfatemia consiste na correção da sua causa básica e na administração de fosfato, por meio de soluções orais ou injetáveis, de acordo com a gravidade do caso. Por exemplo, na hemoglobinúria pós-parto (doença de bovinos adultos com alta produção de leite), que ocorre entre 2 e 4 semanas após o parto, é recomendada fluidoterapia isotônica e fosfato ácido de sódio, pela via intravenosa, na dose de 60 g diluídos em 300 mℓ de água destilada, e tratamento de suporte nos dias subsequentes.

Hiperfosfatemia

Ocorre quando a concentração do fosfato sérico for maior do que 6,5 mg/dℓ (em cães e gatos adultos) ou 3,9 a 9 mg/dℓ e 3,9 a 8,1 mg/dℓ (respectivamente, em cães e gatos com idade menor que 6 meses de idade). Em grandes animais, os valores de fosfatase alcalina podem estar próximos dos valores máximos normais, no entanto, as alterações das taxas de fosfato na urina são dados mais consistentes para diagnóstico de hiperfosfatemia. Verificam-se na urina destes animais decréscimo da excreção de cálcio e aumento da excreção de fosfato.

A hiperfosfatemia pode ser resultado de maior absorção intestinal devido à dieta rica em fosfato, ou por desvio de fosfato do compartimento intracelular para o extracelular. Quando isto ocorre, o excesso de fosfato é excretado pela urina. Condições clínicas como a insuficiência renal crônica, a hipervitaminose D e o hipoparatireoidismo também podem estar associadas com este distúrbio, sendo a hiperfosfatemia uma complicação frequente da insuficiência renal, podendo levar a osteodistrofia renal.

O acompanhamento dos níveis séricos de fosfato e do PTH é essencial na prevenção ou diagnóstico precoce de doença renal crônica.

Clinicamente, a hiperfosfatemia não provoca sinais e sintomas, mas pode, indiretamente, causar hipocalcemia, com todo o quadro clínico desta deficiência. Ainda, se a hiperfosfatemia não for corrigida, podem ocorrer hiperparatireoidismo nutricional secundário, osteodistrofia fibrosa e calcificação metastática em locais extraósseos, como pulmões, rins e articulações, além de causar distúrbios da condução de impulsos cardíacos e arritmias, calcificação coronariana e hiperplasia das glândulas paratireoides.

O tratamento da hiperfosfatemia consiste na correção da sua causa básica e na administração de fluidoterapia associada com carbonato de cálcio. Também deve ser realizada correção nutricional, aumentando a oferta de cálcio na dieta e diminuindo a de fósforo, além de uma terapia de suporte nutricional, com oferta de feno de alfafa, por exemplo, que apresenta alto teor de cálcio.

Distúrbios relacionados com hormônios reguladores de cálcio e fósforo séricos

Hipoparatireoidismo

É um distúrbio menos comum (ou menos diagnosticado em animais), caracterizado pela redução dos níveis do PTH, como consequência da retirada cirúrgica das glândulas paratireoides, ou mesmo pela resposta anormal dos tecidos-alvo ao PTH secretado adequadamente por estas glândulas (pseudoparatireoidismo), quando ocorre redução do nível sérico de cálcio (abaixo de 6 mg/dℓ em cães) e aumento do nível de fosfato. Após a ablação cirúrgica das paratireoides, este distúrbio desenvolve-se entre 8 h e 5 dias, e tem uma duração variável. Neste caso, há diminuição dos níveis de calcitriol ($1,25[OH]_2D_3$), o que pode ser reflexo da falta de estímulo da sua produção pelo PTH.

Outras causas de hipoparatireoidismo incluem metástases nas glândulas paratireoides, exposição a radiações e bloqueio da secreção do PTH por hipercalcemia prolongada. Animais com hipoparatireoidismo apresentam aumento da excitabilidade neuromuscular, com fasciculações musculares, andadura rígida, convulsões episódicas, taquiarritmias e, em alguns casos, catarata.

O tratamento do hipoparatireoidismo consiste em restaurar a normocalcemia e a normofosfatemia, por meio da administração de cálcio e vitamina D.

Hiperparatireoidismo

Este distúrbio pode ocorrer de duas formas distintas. Uma delas por alteração estrutural primária das glândulas

paratireoides devido à ocorrência de hiperplasia, adenoma ou carcinoma, levando ao hiperparatireoidismo primário, cujas primeiras alterações são: hipercalcemia, hipofosfatemia, hipocalciúria e hiperfosfatúria.

Também pode ocorrer hiperparatireoidismo devido ao aumento compensatório da secreção de PTH, como resultado do aumento excessivo da absorção de fósforo; os níveis séricos de cálcio encontram-se normais ou reduzidos, caracterizando, assim, o hiperparatireoidismo secundário.

As manifestações clínicas gerais dos dois tipos de hiperparatireoidismo incluem dores ósseas e articulares, deformidades do esqueleto, aparecimento de saliências na superfície dos ossos e fraturas patológicas.

Em cães e gatos com idade média de dez anos, o hiperparatireoidismo causa letargia, anorexia e depressão; nos exames laboratoriais, o achado mais comum é a hipercalcemia.

Em equinos, a doença não é comum e os animais acometidos são mais velhos (acima de 15 anos de idade). No distúrbio secundário, a ocorrência da hipercalcemia produz sinais e sintomas clínicos como: claudicação com alternação dos membros, sensibilidade generalizada das articulações, fraqueza muscular e anorexia. Em estágios mais avançados, equinos apresentam dentes fracos e aumento bilateral dos ossos da face (de consistência firme), denominado “doença da cara inchada”.

O tratamento mais utilizado para o hiperparatireoidismo é a remoção cirúrgica do tumor (se houver) ou das próprias glândulas paratireoides. Contudo, o uso de corticosteroides (como a prednisona), diminui a absorção de cálcio do trato gastrintestinal, reduzindo a liberação de cálcio do osso e aumentando a excreção renal deste íon. Atualmente, o uso de compostos calcimiméticos tem sido empregado no tratamento do hiperparatireoidismo secundário em seres humanos.

Osteodistrofia fibrosa

Esta doença ocorre pelo desequilíbrio ou pela deficiência nutricional de cálcio, fósforo e vitamina D e se caracteriza pela reabsorção óssea e a troca do tecido osteoide não calcificado por tecido fibroso. A osteodistrofia fibrosa aparece em animais jovens e adultos, secundariamente a quadros de raquitismo e osteomalacia, e em animais jovens com dietas pós-desmame pobres desses nutrientes. Normalmente está presente no hiperparatireoidismo nutricional secundário.

É uma enfermidade comum em equinos, que apresentam aumento do tamanho da mandíbula, maxilar e ossos frontais (doença da “cabeça grande”). Em equinos adultos, são comuns as fraturas espontâneas de ossos longos e costelas.

Em suínos jovens observam-se curvatura dos ossos (principalmente dos membros), claudicação alternada e, geralmente, as epífises estão dolorosas à palpação.

Os ruminantes adultos apresentam osteodistrofia fibrosa secundária à osteomalacia.

Estudo com aves, que recebiam dietas exclusivamente proteicas, verificou fraqueza muscular e fraturas de múltiplos ossos. As análises macro e microscópicas revelaram reabsorção óssea e fibrose entre as trabéculas ósseas, com grande quantidade de osteoides desmineralizados.

O tratamento da osteodistrofia fibrosa consiste na correção nutricional, ou seja, níveis adequados de cálcio e fósforo nas dietas, suplementação com feno de alfafa (ou de trevo), ou a manutenção do animal pastejando em solos naturalmente ricos em cálcio e fósforo.

Osteodistrofia intestinal

Várias doenças gastrintestinais e hepáticas podem comprometer a homeostasia do cálcio e do fosfato, levando a doenças ósseas, como uma combinação de osteoporose e osteomalacia. A causa básica parece decorrer de má absorção de cálcio e de vitamina D presente nessas doenças, além de as hepatopatias reduzirem a produção de calcifediol ($25[OH]D_3$) a partir da vitamina D (colecalciferol).

O tratamento da osteodistrofia intestinal consiste na administração de vitamina D e suplementos de cálcio, e na restrição alimentar de fosfato.

Osteodistrofia renal

Enfermidade decorrente da insuficiência renal, diminuindo a produção de calcitriol ($1,25[OH]_2D_3$) e de 24,25-di-

hidroxicolecalciferol (24,25[OH]$_2$D$_3$), além de retenção de fosfato (hiperfosfatemia), o que reduz os níveis de cálcio iônico e leva ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário. A diminuição ou a ausência de calcitriol leva a menor absorção do cálcio intestinal e menor reabsorção óssea. Tal quadro induz hipocalcemia, hiperparatireoidismo, osteomalacia e osteíte fibrosa, a qual resulta da maior atividade osteoclástica e consequente reabsorção do osso e fibrose peritrabecular.

Ao contrário da hipocalcemia, pode aparecer hipercalcemia em algumas situações decorrentes de suplementação excessiva de cálcio, o hiperparatireoidismo secundário grave (com aumento de PTH e de fosfatase alcalina) e uma forma de osteomalacia caracterizada por redução da atividade das células ósseas e perda total do tamponamento do cálcio ósseo (com PTH e fosfatase alcalina normais).

A osteodistrofia renal acomete animais velhos e jovens portadores de insuficiência renal.

Nos cães e gatos jovens, são frequentes sinais clínicos como a “mandíbula de borracha”, ou seja, quando ocorre uma formação incompleta do arcabouço ósseo mandibular e dentes subluxados dos alvéolos dentários.

Em grandes animais, o sinal mais evidente de osteodistrofia renal são as subluxações dentárias (“dentes frouxos”).

É uma enfermidade normalmente pouco responsiva a terapia nutricional e medicamentosa. Porém, o tratamento da insuficiência renal crônica consiste na administração de vitamina D e suplementos de cálcio, além de restrição alimentar de fosfato e fluidoterapia isotônica com o intuito de manter o equilíbrio acidobásico.

Síndrome nefrótica

É uma condição clínica decorrente de doenças renais como as glomerulonefrites e a amiloidose, sendo caracterizada pela perda renal de metabólitos da vitamina D, em função da perda da proteína de ligação a esta vitamina. Neste caso, podem ocorrer diminuição dos níveis de calcifediol (25[OH]D$_3$) e aparecimento de doenças ósseas.

Os sinais clínicos comuns da síndrome nefrótica nos animais são: edema em membros, ascite, perda de peso e pelame em más condições.

Hipercalciúria idiopática

É uma síndrome clínica caracterizada por hipercalciúria (com normocalcemia) e nefrolitíase, que pode estar relacionada com três mecanismos que culminam com a elevação do cálcio urinário: aumento da absorção intestinal de cálcio; diminuição da reabsorção tubular renal de cálcio e aumento da reabsorção óssea.

A enfermidade é pouco comum em animais, e nestes a hipercalciúria não constitui achado laboratorial comum. Mas podem ocorrer urólitos na bexiga ou na uretra dos animais, que levam a sinais como: hematúria, incontinência urinária e dificuldade de urinar, comuns em animais com urolitíase (ou nefrolitíase).

O tratamento da hipercalciúria idiopática consiste na adequação da dieta, a partir da identificação dos distúrbios metabólicos presentes, evitando-se as dietas ricas em proteínas ou a suplementação proteica e reduzindo-se a ingestão de cloreto de sódio (sal), com a finalidade de preservar a massa óssea de pacientes hipercalciúricos.

O aumento da hidratação também é uma medida terapêutica das mais importantes e menos dispendiosas para o tratamento da hipercalciúria. Seu efeito se dá por diurese mecânica e diminuição da supersaturação do soluto na urina.

Embora vários medicamentos tenham sido avaliados, o único tratamento dirigido para redução do cálcio urinário na hipercalciúria é feito com diuréticos tiazídicos, como a hidroclorotizida (mais usado).

Osteoporose e osteopenia

A osteoporose é um distúrbio caracterizado pela redução da massa óssea acompanhada da distorção da microarquitetura óssea. A osteopenia é a perda da massa óssea esquelética devido à persistente falha na mineralização óssea. As duas enfermidades predispõem à ocorrência de fraturas.

A osteoporose em animais domésticos, quando ocorre, está relacionada com subnutrição generalizada e não especificamente a dietas pobres em cálcio, fósforo e vitamina D e deficiência estrogênica. O déficit de outros

minerais, como o cobre, e a intoxicação crônica por chumbo provocam osteoporose em cordeiros e potros devido à redução da atividade osteoblástica e da produção osteoide, respectivamente.

Cães e gatos idosos podem desenvolver osteoporose secundariamente ao hiperparatireoidismo ou pelo uso contínuo e prolongado de corticosteroides.

A osteoporose é mais comum em fêmeas e ocorre em razão da deficiência de estrógenos e do uso contínuo e prolongado de corticosteroides ou outros medicamentos, ou ainda, pode ser secundária a doenças endócrinas, como o hiperparatireoidismo e a artrite reumatoide.

O tratamento da osteoporose envolve administração de suplementos de cálcio, além de uma terapia de suporte com vitamina D e a recomendação de exposição moderada à luz solar.

Na busca para retardar ou coibir os processos osteopênicos, foi realizado estudo para avaliar a terapia com células-tronco (sobretudo as de linhagem mesenquimal). Estas células foram agregadas a esponjas estéreis junto com fosfato de gelatina β-tricálcio (β-TCP), proteína morfogenética do osso (BMP-2) e plasma rico em plaquetas (PRP). Estas esponjas foram colocadas nos defeitos osteocondrais induzidos, de forma exeperimental, em cavalos, os quais foram posteriormente submetidos a tomografia computadorizada e avaliação histológica. O resultado do estudo mostrou que houve proliferação abundante de tecido hialino nos locais dos defeitos osteocondrais onde foram colocadas as esponjas contendo as células-tronco e demais componentes.

Raquitismo nutricional

Caracteriza-se principalmente pela deficiência de vitamina D, por ingestão deficiente de fontes alimentares desta vitamina ou por reduzida exposição à luz solar. O raquitismo não é tão comum em animais, mas pode acometer animais jovens em fase de crescimento, animais com deficiência de outros minerais, ou animais confinados em ambientes sem incidência de luz solar.

A doença produz calcificação inadequada dos ossos em crescimento, com o aparecimento de deformidades ósseas e maior predisposição às fraturas ósseas. Nas aves de corte, criadas em sistema de supernutrição e confinamento, há casos de raquitismo quando a dieta é pobre em vitamina D, a proporção Ca:P é inadequada e a incidência de luz solar é insuficiente. O mesmo ocorre com aves poedeiras confinadas desde a fase de crescimento. No entanto, aves livres raramente apresentam quadros típicos de raquitismo.

Na maioria dos animais, os sinais e sintomas do raquitismo são: ocorrência de fraturas espontâneas, deformidade óssea, principalmente em arcabouço torácico e membros, andadura rígida e edema articular, sobretudo nos membros pélvicos.

O tratamento consiste na administração de vitamina D, associada a quantidades adequadas de cálcio e fósforo na dieta.

Osteomalacia

A alteração principal neste distúrbio é a falha na manutenção da mineralização dos ossos em animais adultos, devido à necessidade de reabsorção da reserva óssea nos períodos de prenhez, lactação e metabolismo endógeno. Com o tempo, há menor produção de matriz óssea e, com isso, instala-se um quadro clínico de osteomalacia, osteoporose, fraqueza, andadura rígida, claudicação moderada, ossos e articulações dolorosos à palpação, arqueamento do dorso e fraturas espontâneas de ossos longos.

O tratamento consiste em correção nutricional, porém, as deformidades ósseas são permanentes.

Osteopetrose

É uma doença metabólica hereditária, caracterizada por insuficiência na reabsorção primária do osso esponjoso pelos osteoclastos (remodelamento). Resulta em lesão osteoesclerótica difusa, ou seja, os ossos apresentam-se disformes devido à ineficiência dos osteoclastos em realizar a reabsorção óssea, com consequente aumento da massa óssea e formação de espículas ósseas com centros cartilaginosos calcificados que preenchem a cavidade medular. Os ossos afetados são bastante densos, não apresentam cavidade medular e são suscetíveis a fraturas.

Esta enfermidade ocorre em cães, ovinos, equinos, bovinos e em animais de laboratório. Nos bovinos da raça Angus, a herança é autossômica recessiva; no entanto, a ocorrência em bezerros causa natimortalidade ou prematuridade e os animais prematuros apresentam braquignatia inferior (encurtamento excessivo da mandíbula ou maxila) e dentes molares impactados.

Não há tratamento efetivo para a doença. Geralmente os animais acometidos morrem precocemente ou são encaminhados para eutanásia.

BIBLIOGRAFIA

Agarwal, M. M.; Singh, S. K.; Mavuduru, R.; Mandal, A. K. Preventive fluid and dietary therapy for urolithiasis: an appraisal of strength, controversies and lacunae of current literature. *Indian J. Urol.*, v. 27, p. 310-319, 2011.

Barral, D.; Barros, A. C.; Araújo, R. P. C. Vitamina D: uma abordagem molecular. *Pesq. Bras. Odontoped. Clin. Integr.*, v. 7, p. 309-315, 2007.

Bartges, J. Management of calcium oxalate uroliths in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.,* v. 34, p. 969-987, 2004.

Barton, M. H.; Sharma, P.; Leroy, B. E.; Howerth, E. W. Hypercalcemia and high serum parathyroid hormone-related protein concentration in a horse with multiple myeloma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 225, p. 409-413, 2004.

Bikle, D. D. Fármacos que afetam a homeostasia do mineral ósseo. *In*: Katzung, B. G. (Ed.). *Farmacologia básica & clínica*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2006. p. 598-611.

Birchard, S. J.; Sherding, R. G. *Manual Saunders: clínica de pequenos animais*. Roca, São Paulo, 2008, 2072 p.

Bodarski, R.; Kinal, S.; Pres´, J.; Słupczyn´ska, M.; Twardon´, J. The effect of MgSO4 addition and the increasing doses of calcium and phosphorus during ending drying period on the occurrence of hypocalcaemia and hypophosphataemia in dairy cows. *Polish J. Vet. Sci.,* v. 16, p. 655-662, 2013.

Braun, U.; Beckmann, C.; Gerspach, C.; Hässig, M.; Muggli, E.; Knubben-Schweizer, G.; Nuss, K. Clinical findings and treatment in cattle with caecal dilatation. *BMC Vet. Res., v.* 8, p. 75, 2012. Disponível em: http://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-6148-8-75.

Bringhurst, F. R. Calcium and phosphate distribution, turnover and metabolic action. *In*: De Groot, L. J. (Ed.). *Endocrinology* (v. 2). W. B. Saunders, Philadelphia, 1995. p. 1015-1043.

Buzinaro, E. F.; Almeida, R. N. A.; Mazeto, G. M. F. S. Biodisponibilidade do cálcio dietético. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 50, p. 852-861, 2006.

Carroll, M. F.; Schade, D. S. A practical approach to hypercalcemia. *Am. Fam. Physician.*, v.67, p. 1959-1966, 2003.

Chula, D. C.; Campos, R. P.; Nascimento, D. E.; Carvalho, M. Caracterização clínica dos pacientes com hipercalciúria na nefrolitíase. *J. Bras. Nefrol.*, v. 28, p. 72-76, 2006.

Cortadellas, O.; Del Palacio, M. J. F.; Talavera, J.; Bayón, A. Calcium and phosphorus homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity. *J. Vet. Intern. Med.,* v. 24, p. 73-79, 2010.

Dezfouli, M. R. M.; Lotfollahzadeh, S.; Sadeghian, S.; Kojouri, G. A.; Eftekhari, Z.; Khadivar, F. K.; Bashiri, A. Blood electrolytes changes in peritonitis of cattle. *Comp. Clin. Pathol.,* v. 21, p. 1445-1449, 2012.

Fleming, R. H. Nutritional factors affecting poultry bone health. *Proc. Nutr. Soc.,* v. 67, p. 177-183, 2008.

Frazão, J. M.; Martins, P.; Araújo, C. S. O Receptor de cálcio e a experiência clínica com o agente calcimimético – Cinacalcete HCL. *Rev. Port. Nefrol. Hipert.*, v. 18, p. 31-41, 2004.

Idink, M. J.; Grünberg, W. Enteral administration of monosodium phosphate, monopotassium phosphate and monocalcium phosphate for the treatment of hypophosphataemia in lactating dairy cattle. *Vet. Rec.,* v. 9, p. 1-8, 2015.

Liu, A. S.; Weissmann, A.; Armstrong, E. J.; Tashjian Jr., A. H. Farmacologia da homeostase do mineral ósseo. In: Golan, D. E.; Tashjian Jr., A. H.; Armstrong, E. J.; Armstrong, A. W. (Eds.). *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2009. p. 510-526.

McLeland, S. M.; Lunn, K. F.; Duncan, C. G.; Refsal, K. R.; Quimby, J. M. Relationship among serum creatinine, serum gastrin, calcium-phosphorus product, and uremic gastropathy in cats with chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.,* v. 28, p. 827-837, 2014.

Mello, J. R. B. Calcicosis – calcinogenic plants. *Toxicon*, v. 41, p. 1-12, 2003.

Moe, O. W.; Pearle, M. S.; Sakhaee, K. Pharmacotherapy of urolithiasis: evidence from clinical trials. *Kidney Int.*, v. 79, p. 385-392, 2011.

Moe, S. M. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim. Care*, v. 35, p. 215-237, 2008.

Ogilvie, T. H. Medicina interna de grandes animais. *In*: ___. *Distúrbios metabólicos de ruminantes e distúrbios metabólicos de equinos*. Artes Médicas Sul, Porto Alegre, 2000, p. 225-239.

Ok-Koh, P. Estradiol alleviates the ischemic brain injury-induced decrease of neuronal calcium sensor protein hippocalcin. *Neuroscie. Lett.,* v. 582, p. 32-37, 2014.

Radostits, O. M.; Gay, C. C.; Blood, D. C.; Arundel, J. H.; Hinchcliff, K. W. *Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses*. Elsevier Health Sciences, New York, 2000, 1877 p.

Rang, H. P.; Dale, M. M; Ritter, J. M.; Flower, R. J. Metabolismo ósseo. Farmacologia. *In*: ___. *Rang & Dale farmacologia*. Elsevier, Rio de Janeiro, 2008, p. 461-470.

Riggs, B. L.; Parfitt, A. M. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J. Bone Miner. Res.*, v. 20, p. 177-184, 2005.

Ritchie, M.; Pilny, A. The anatomy and physiology of the avian endocrine system. *Vet. Clin. North Am. Exotic Anim. Pract.*, v. 11, p. 1-14, 2007.

Shen, X.; Zhang, J.; Zhang, R. Phosphorus metabolic disorder of guizhou semifine wool sheep. *Plos One, v.* 9, p. E89472, 2014.

Souza, M. C.; Assemany, F. S.; Lima, A. T. C.; Souza, R. F. Glicocorticoides e osteoporose – artigo de revisão. *Rev. Ci. Méd. Biol.*, v. 9, p. 57-64, 2010.

Sternlicht, H.; Glezerman, I. G. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. *Ther. Clin. Risk Manag.*, v. 11, p. 1779-1788, 2015.

Stewart, A. J. Magnesium disorders in horses. *Vet. Clin. Equine, v.* 27, p. 149-163, 2011.

Swiatkiewicz, S.; Arczewska-Wlosek, A. Prebiotic fructans and organic acids as feed additives improving mineral availability. *World's Poultry Sci. J.*, v. 68, p. 269-279, 2012.

Toribio, R. E. Disorders of calcium and phosphate metabolism in horses. *Vet. Clin. Equine, v.* 27, p. 129-147, 2011.

Toyoda, T.; Ochiai, K.; Komatsu, M.; Kimura, T., Umemura, T. Nutritional secondary hyperparathyroidism and osteodystrophia fibrosa in a Hodgson's hawk-eagle (*Spizaetus nipalensis*). *Avian Pathol.*, v. 33, p. 9-12, 2004.

Tsuzuki, Nao.; Seo, Jong-pil.; Yamada, K.; Haneda, S.; Furuoka, H.; Yasuhiko T.; Sasaki, N. The effect of a gelatin ß-tricalcium phosphate sponge loaded withmesenchymal stem cells (MSC), bone morphogenic protein-2, and platelet-rich plasma (PRP) on equine articular cartilage defect. *Can. Vet. J., v.* 54, p. 573-580, 2013.

Weisrock, K. U.; Winkelsett, S.; Martin-Rosset, W., Georg Forssmann, W.; Parvizi, N.; Coenen, M.; Vervuert, I. Long-term effects of intermittent equine parathyroid hormone fragment (ePTH-1-37) administration on bone metabolism in healthy horses. *Vet. J., v.* 190, p. 130-e134, 2011.

Worcester, E. M.; Coe, F. L. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin. Nephrol.,* v. 28, p. 120-132, 2008.

30

Insulina e Hipoglicemiantes Orais

Márcia Marques Jericó | Viviani De Marco

INSULINA

Introdução

A insulina ocupa um lugar de destaque na história da Endocrinologia, tendo sido o primeiro hormônio a ter sua estrutura proteica definida, e sintetizada quimicamente, bem como a primeira substância a ser mensurada pelo método de radioimunoensaio. A sua importância como elemento essencial na regulação da glicose sanguínea e do metabolismo de substratos, aliado ao impacto de sua pesquisa nas Ciências Médicas, pode ser avaliada pelos prêmios Nobel atribuídos a Banting, em 1923, e à pesquisadora Yallow, em 1972. Os caminhos que levaram à sua descoberta por Banting e Best, em 1921/1922, por meio da resolução dos sintomas clínicos em indivíduos diabéticos pela aplicação de extratos pancreáticos de cães, iniciaram-se pelos experimentos de von Mering e Minkowski, em 1889, os quais reproduziram o quadro de diabetes melito em cães pancreatectomizados, estabelecendo a primeira relação entre o pâncreas e a homeostasia da glicose. Scott, em 1911, a partir da utilização de meio ácido e etanol, obteve um extrato pancreático. O nome **insulina** teve origem na certeza inicial de que o produto se originava das ilhotas de Langerhans do pâncreas, como sugerido por Mayer, em 1909, uma vez que a destruição da porção exócrina do pâncreas canino pela ligação do ducto pancreático não resultava em diabetes.

A insulina está presente em todo o subfilo Vertebrata, e se apresenta como uma estrutura proteica conservada ao longo da evolução, alterando-se de maneira discreta em relação à sua composição, basicamente preservando sua estrutura e função biológica. Algumas alterações no número de aminoácidos da cadeia B podem ser observadas (especialmente em répteis), assim como mudanças na composição de aminoácidos. As células β das ilhotas de Langerhans e a atividade insulínica têm sido identificadas nos órgãos digestivos e do sistema nervoso de uma série de animais invertebrados, assim como moléculas semelhantes à insulina foram encontradas em protozoários, bactérias e fungos.

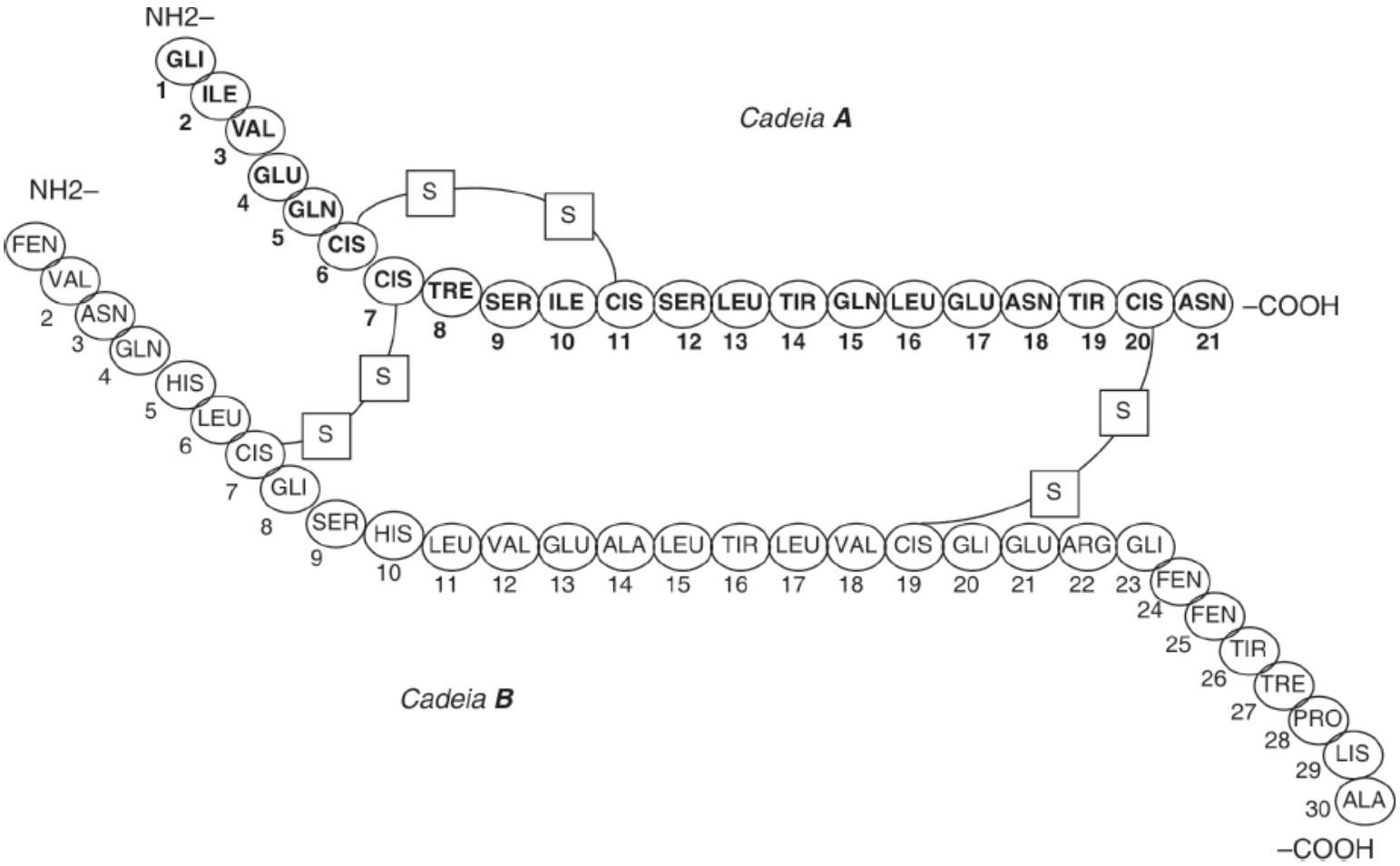
Fisiologia da insulina

Estrutura

A insulina é um hormônio proteico, com peso molecular de cerca de 6.000 dáltons, constituída por 2 cadeias polipeptídicas (cadeias A e B) que se unem por pontes dissulfídicas. Sua estrutura terciária apresenta uma disposição compacta das duas cadeias, encontrando-se a cadeia A acima da porção helicoidal da cadeia B e, simultaneamente, sendo envolvida pelas ramificações terminais desta última (Figura 30.1). A preservação desta estrutura tridimensional é fundamental para a sua ligação com o seu receptor e, consequentemente, para a sua ação biológica. A molécula de insulina pode se apresentar sob a forma de monômeros, dímeros ou hexâmeros, sendo estes últimos as possíveis formas de armazenamento nas células β.

Atualmente, a insulina tem sido enquadrada como pertencente à família dos “fatores de crescimento”, peptídios de estrutura molecular semelhante, na qual se incluem os *insulin-like growth factors* (IGFs) 1 e 2, anteriormente denominados somatomedinas.

Nos estudos comparativos das estruturas da insulina nas diferentes classes de vertebrados observam-se mudanças das mais diversas na composição de seus aminoácidos, em variadas posições, sem perda na sua atividade ou potência biológica, como se constata em insulinas obtidas de peixes e/ou agnatas que apresentam atividade biológica em ensaios com tecidos de mamíferos. Entretanto, certos padrões estruturais permanecem imutáveis ao longo da evolução, como a posição de suas 3 pontes dissulfídicas, as regiões N-terminal e C-terminal da cadeia A e os resíduos hidrofóbicos da região C-terminal da cadeia B. Modificações nestes sítios levam à perda de sua eficácia biológica.



■ **Figura 30.1** Representação da estrutura da insulina canina, na qual se evidenciam a posição e a composição dos aminoácidos das cadeias A e B.

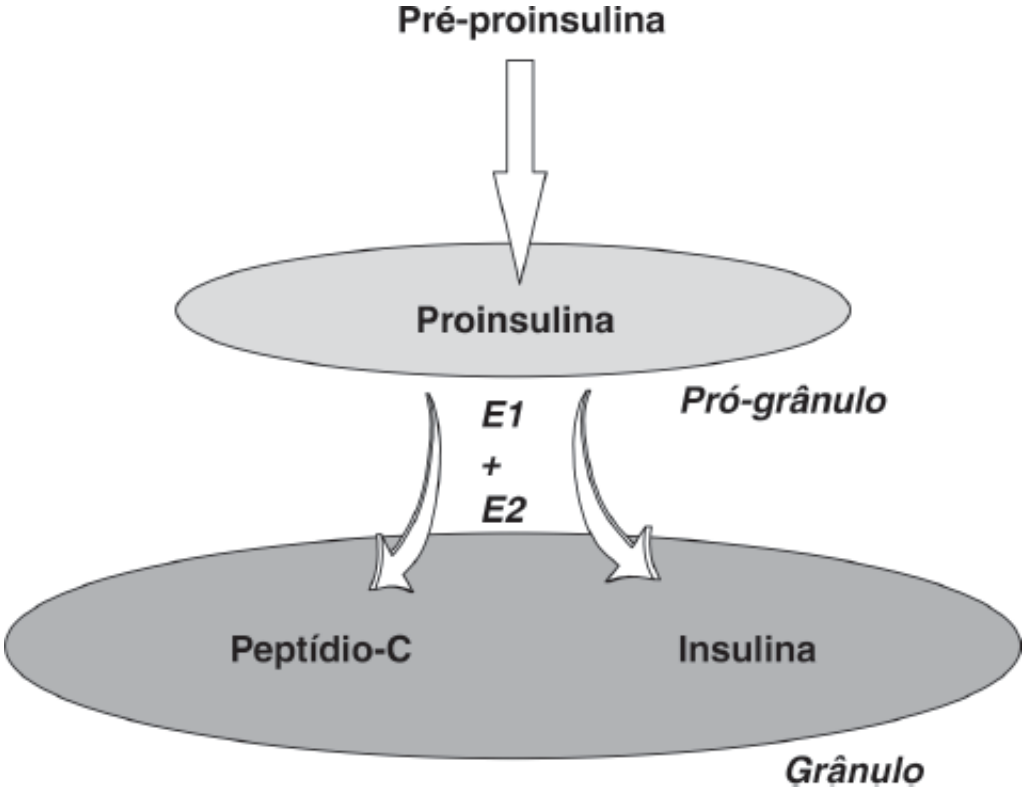
Todas as insulinas dos mamíferos são extremamente similares em sua estrutura e composição, contendo 51 aminoácidos em sua totalidade, sendo 21 deles pertencentes à cadeia A e 30 à cadeia B. Comparando-se espécies tão distintas como suínos, ovinos, equinos e cetáceos, as diferenças são constatadas apenas nas posições 8, 9 e 10 da cadeia A. Observa-se também que a insulina canina é idêntica à dos suínos, divergindo ambas em apenas 1 aminoácido da insulina humana (posição 30 na cadeia B). Esta, por sua vez, diferencia-se em 3 aminoácidos da insulina bovina. Na espécie felina a identidade maior se dá com a insulina bovina (divergência somente na posição 18 da cadeia A), ao passo que difere das insulinas canina e suína em 4 aminoácidos. Essas semelhanças e divergências devem ser levadas em consideração quando da escolha da preparação ideal para os casos de reposição hormonal, como, por exemplo, no diabetes melito, sobretudo nas situações em que se deseja evitar antigenicidade.

Biossíntese

A insulina é sintetizada e secretada pelas células β da porção endócrina do pâncreas (ilhotas de Langerhans), a

partir de uma molécula precursora, a **proinsulina**, um polipeptídio de cadeia simples com cerca de 9.000 dáltons. A proinsulina, por sua vez, é produto da clivagem de outra molécula precursora, a **pré-proinsulina**. A partir da sua síntese no retículo endoplasmático rugoso, essas moléculas são transportadas até os grânulos de armazenamento derivados do complexo de Golgi e, simultaneamente, vão sendo clivadas por meio de proteólise, mecanismo que requer a ação conjunta de uma enzima semelhante à tripsina e da carboxipeptidase B, resultando em uma molécula de insulina e uma molécula do peptídio conector, o **peptídio-C**, com cerca de 31 aminoácidos no homem e 23 aminoácidos no cão (Figura 30.2). Atualmente, denominam-se os grânulos récem-formados de pró-grânulos, sendo estes menos densos e ricos em proinsulina (cerca de 90% do seu conteúdo), ao passo que os grânulos maduros apresentam uma concentração predominante de insulina (que se cristaliza com o zinco) e de peptídio-C (que permanece em solução).

Embora não apresente atividade biológica comprovada, a mensuração dos níveis do peptídio-C tem grande valia em estudos clínicos e fisiológicos para avaliação da capacidade funcional pancreática, uma vez que ele é cossecretado com a insulina e apresenta meia-vida mais prolongada e menos sujeita a influências do que esta, cuja concentração periférica varia sob diferentes condições (fisiológicas ou não).



■ **Figura 30.2** Representação esquemática da biossíntese da insulina. E1: enzima com atividade semelhante à da tripsina; E2: enzima com atividade semelhante à da carboxipeptidase B.

Secreção

Sem dúvida alguma, a glicose é o substrato fisiológico mais importante na estimulação da secreção de insulina. A curva da relação entre a concentração de glicose sanguínea e a secreção de insulina é sigmoidal, com um limite mínimo correspondente aos níveis de glicose pós-jejunal (cerca de 60 mg/dℓ de plasma) e uma resposta máxima em níveis de cerca de 500 mg/dℓ de plasma. Duas teorias principais têm avançado de forma a explicar esta íntima relação glicose/insulina: (1) a glicose se combina com um receptor específico, provavelmente localizado na membrana da célula β, formando um complexo que libera, por exocitose, o conteúdo dos grânulos; (2) o metabolismo da glicose no interior da célula leva à acumulação de produtos intermediários que agem como sinalizadores para a liberação de insulina. Por outro lado, estudos recentes têm demonstrado que situações crônicas de hiperglicemia (> 500 mg/dℓ) podem resultar em insensibilidade destes mecanismos, tendo como consequência diminuição da taxa de secreção de insulina conhecida como “glicotoxicidade”.

Outros substratos têm sido relacionados com a liberação de insulina, mesmo em ausência de glicose. Dentre estes, aminoácidos como leucina, arginina e lisina são os mais potentes secretagogos conhecidos, ao passo que

lipídios e seus metabólitos, como corpos cetônicos e ácidos graxos, apresentam uma influência bem mais discreta em seres humanos. Em outros animais, na dependência da dieta oferecida, aminoácidos e ácidos graxos podem ser de importância primária.

Fatores humorais também atuam na secreção de insulina. Alguns hormônios peptídicos apresentam ação estimulatória imediata, como o glucagon pancreático, o polipeptídio inibitório gástrico (GIP), a gastrina e a secretina. A estimulação de adrenorreceptores, como a exercida pelo isoproterenol, também apresenta o mesmo efeito incrementador imediato. Por outro lado, as catecolaminas inibem a liberação de insulina, uma resposta mediada por receptores adrenérgicos. A somatostatina também inibe a liberação de insulina. Do que foi dito antes, pode-se afirmar que a insulina, o glucagon pancreático (produzido pelas células α) e a somatostatina (produzida pelas células δ), interagem paracrinamente.

Distribuição e excreção

A insulina circula pelo sangue em sua maior parte como um hormônio livre, sendo uma pequena fração carreada por algumas proteínas transportadoras. Em condições de jejum, o pâncreas humano secreta cerca de 20 μg de insulina por hora para a circulação portal, podendo a sua concentração nesta região alcançar cerca de 50 a 100 μUI/mℓ, ao passo que na circulação periférica a concentração é da ordem de 12 μUI/mℓ.

Sob condições basais, o fígado é responsável por cerca de 60% do *clearance* total de insulina. A proporção remanescente sofre, predominantemente, a ação renal (30% do *clearance* total), além da atuação de outros órgãos, como músculos e intestino grosso. No fígado, a degradação da insulina se inicia com a sua ligação aos receptores de membrana dos hepatócitos. A insulina é então internalizada no hepatócito, sendo parte dela destinada à ativação dos mecanismos responsáveis pela sua atuação biológica e outra parte já destinada à degradação. Portanto, os níveis periféricos de insulina, quando mensurados, refletem mais precisamente a liberação pós-hepática de insulina do que a sua secreção pancreática. Esta liberação pós-hepática varia enormemente na depêndencia de diferentes condições, fisiológicas ou não.

Ações biológicas e mecanismo de ação

A insulina promove o anabolismo metabólico e o crescimento por meio de três diferentes maneiras de atuação: (1) após a sua ligação com o receptor de membrana, incrementa o transporte de glicose, aminoácidos, ácidos graxos, nucleotídios e íons; (2) poucos minutos após, promove a ativação das vias anabólicas em detrimento das vias catabólicas do metabolismo intermediário; (3) poucas horas depois, o crescimento celular é estimulado por meio da interação da insulina com outros fatores de crescimento, como os IGFs.

A atuação da insulina dá-se especificamente nas células dos tecidos dos músculos esquelético e cardíaco, fígado, tecido adiposo, tecido ósseo e cartilaginoso, além de fibroblastos, leucócitos e glândula mamária (durante a lactação). Nestas células, ela incrementa o transporte de glicose, estimula a oxidação da glicose, inibe a glicogenólise e aumenta a síntese de glicogênio. No fígado e nos tecidos musculares, o aumento de glicose intracelular e de aminoácidos possibilita um incremento na síntese de proteínas. A promoção da oxidação de glicose aumenta os níveis intracelulares de precursores para a síntese de lipídios, como glicerol, acetilcoenzima A e ácidos graxos, indiretamente favorecendo a lipogênese. A insulina também inibe a lipólise, reduzindo a oxidação de ácidos graxos e a formação de corpos cetônicos. Estas ações no tecido adiposo e no metabolismo de lipídios e carboidratos são fundamentais nos **carnívoros**, mas em **herbívoros** a atuação da insulina no metabolismo de glicose ou lipogênese tem pequena importância, sendo aqueles primeiros mais sensíveis às condições de hipoinsulinemia do que os últimos.

Alguns órgãos prescindem da ação da insulina, como cérebro, rins, testículos, intestinos, tecido linfoide e eritrócitos.

Os mecanismos de ação da insulina em nível celular que levam às alterações metabólicas antes descritas ainda não foram completamente elucidados, mas os estudos mais recentes apontam para uma atuação da insulina em três estágios ou níveis. O primeiro ocorre quando da ligação da insulina ao seu receptor, na verdade uma enzima que apresenta atividade tirosinoquinase, que é estimulada quando da sua ligação com a insulina, atuando em um substrato proteico específico. A ativação deste complexo receptor/enzima e substrato leva à fosforilação/desfosforilação de uma série de proteínas e enzimas intracelulares, como fosfatases, sintetases e

quinases (segundo nível). Esta cascata de eventos do segundo nível leva à ativação dos efetores biológicos da ação insulínica, os quais seriam as enzimas e proteínas transportadoras que estão envolvidas na captação de glicose, armazenamento e oxidação da glicose, armazenamento de lipídios e síntese de proteínas (terceiro nível).

Insulina e diabetes melito

Quando existem situações de insuficiência na produção de insulina ou de secreção diminuída associada ou não à resistência periférica à atuação da mesma, tem-se o quadro clínico de diabetes melito. Em ambas situações estabelece-se uma condição de deficiência da atividade insulínica, e a captação de glicose fica gravemente comprometida. Desenvolve-se, então, um estado mórbido classicamente caracterizado, do ponto de vista clínico, por perda de peso, polifagia, poliúria e polidipsia, enquanto os exames laboratoriais revelam hiperglicemia, hiperlipidemia, glicosúria, além de cetonúria e acidose metabólica nos casos mais graves. Esta condição clínica é incompatível com a vida do animal e a reposição insulínica é indispensável.

Tanto em cães como em seres humanos, o diabetes é uma doença multifatorial com envolvimento de fatores genéticos e ambientais. São vários os mecanismos patológicos que podem causar diabetes, embora a forma mais frequente em cães seja aquela causada por autoimunidade, isto é, por destruição imunomediada, rápida e progressiva, das células β, à semelhança do diabetes tipo 1 humano (DM1). Outras possíveis etiologias para o diabetes canino incluem o diabetes congênito ou juvenil, o antagonismo hormonal promovido por níveis sanguíneos elevados de glicocorticoides, progestógenos, hormônio de crescimento ou ainda, pancreatopatias. A antiga classificação do diabetes em insulinodependente e não insulinodependente, de acordo com a necessidade do paciente em receber aplicações de insulina exógena, não é mais utilizada na espécie canina, visto que praticamente todos são insulinodependentes no ato do diagnóstico.

A maioria dos felinos apresenta uma forma de diabetes similar ao diabetes melito tipo 2 humano (DM2), caracterizado por um prejuízo da secreção de insulina, associado a resistência insulínica e amiloidose das ilhotas pancreáticas, levando a uma deficiência relativa ou, eventualmente, absoluta da produção de insulina. Outras prováveis causas de diabetes incluem acromegalia (excesso de hormônio de crescimento), hiperadrenocorticismo (excesso de glicocorticoides) e pancreatite linfoplasmocítica crônica ou adenocarcinoma pancreático.

Farmacologia

Extração e obtenção

As primeiras evidências dos estudos pioneiros de Scott (em 1911) e de Banting e Best (na década de 1920), que demonstraram que a extração de insulina dos tecidos pancreáticos com etanol ou etanol-ácido inibia a destruição proteolítica da molécula, serviram de base para a maioria dos processos modernos de obtenção de insulina.

O uso de etanol-ácido também extrai eficientemente proinsulina, peptídio-C, glucagon, polipeptídio pancreático (PP) e somatostatina dos tecidos pancreáticos da maioria das espécies animais. Esses extratos podem ser fracionados e purificados separadamente por meio de técnicas como precipitação fracional e isoelétrica, seguidas por filtração em gel, cromatografias de troca iônica e cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC). O rendimento de insulina por meio dessas técnicas varia de acordo com a origem; o pâncreas de mamíferos, em geral, rende cerca de 10 a 15 nmols por grama de tecido.

A cristalização com zinco é um método poderoso de purificação, embora se reconheça que mesmo cristalizações repetidas ainda apresentam contaminações por outras moléculas como glucagon, proinsulina, dímeros de insulina e agregados de insulina e proinsulina com componentes desconhecidos. A filtração com gel das preparações cristalinizadas com zinco, em que se separam as frações que contêm insulina e, novamente, submetem-se as mesmas à cromatografia de troca iônica, rende extratos com alto grau de pureza, com cerca de 99% de homogeneidade. As insulinas obtidas por este método são conhecidas como “insulinas monocomponentes”. O uso de métodos modernos de biotecnologia, baseados na técnica do DNA recombinante, permitiram a obtenção de insulina humana altamente purificada (grau de pureza > 99%), sintetizada por cepas de *Escherichia coli* geneticamente alteradas.

Preparações

Atualmente, a maioria das insulinas disponíveis comercialmente é predominantemente do tipo "monocomponentes", obtidas de animais (insulina suína) ou por DNA recombinante (insulina humana), dado o seu elevado grau de pureza e, consequentemente, baixa antigenicidade. As insulinas de origem animal atualmente são monoespecíficas (somente suínas).

As preparações de insulina, independentemente de sua origem, são divididas em três categorias, de acordo com a rapidez, a duração e a intensidade de ação após a sua administração parenteral. São, portanto, classificadas como de ação rápida, intermediária e prolongada (Quadro 30.1). Deve-se ressaltar, entretanto, que dentro de uma população de animais diabéticos a resposta individual a cada preparação pode variar enormemente, na dependência de diversas condições, idiossincráticas ou mórbidas.

A solubilidade da insulina é determinada principalmente pelo seu estado físico (amorfo ou cristalino, tamanho dos cristais), pelo seu conteúdo de zinco, pela sua associação com proteínas e pela natureza de seu tampão. Desta forma, a insulina cristalina, conhecida como regular e obtida pela sua precipitação com cloreto de zinco em tampão fosfato, é a mais rapidamente absorvida e metabolizada, sendo a **única** que pode ser administrada por via intravenosa.

As insulinas combinadas com proteínas, em particular a protamina, apresentam ação intermediária, no caso da NPH, e prolongada, no caso da PZI. A insulina NPH, também conhecida como **suspensão de insulina isófana**, é sem dúvida alguma a formulação mais utilizada na endocrinologia clínica, tanto humana quanto veterinária. O **N** indica uma solução neutra, o **P** refere-se à presença de protamina e o **H** indica a origem do laboratório que desenvolveu a preparação, chefiado pelo Dr. Hagedorn. Ele também foi o responsável pela criação do complexo insulina-zinco-protamina (PZI) em 1936, cuja aplicabilidade em gatos diabéticos é eficaz, porém esta insulina não se encontra disponível no Brasil.

QUADRO 30.1 Caracterização das preparações insulínicas.

Tipo	Preparação	Aspecto	Concentração de zinco (mg/100 UI)	Modificador proteico	Associações possíveis
Ação rápida	Regular (cristalina)	Límpido	0,01 a 0,04	Nenhum	Todas as preparações
	Semilente	Turvo	0,2 a 0,25	Nenhum	Preparações lente
Ação intermediária	NPH (isófana)	Turvo	0,02 a 0,04	Protamina	Insulina regular
	Lente	Turvo	0,2 a 0,25	Nenhum	Preparações semilente
Ação prolongada	PZI	Turvo	0,2 a 0,25	Protamina	Insulina regular
	Ultralente	Turvo	0,2 a 0,25	Nenhum	Preparação semilente

Obs: Insulinas PZI e ultralente não disponíveis no mercado brasileiro.

Quando a concentração de zinco é aumentada em cerca de 10 vezes a necessária para a formação de insulina cristalina, e quando a solução-tampão é simultaneamente modificada de fosfato para acetato, os ajustes no pH desta preparação podem levar à obtenção de diferentes suspensões no que diz respeito ao seu tempo de atuação. Assim, obtêm-se desde preparações amorfas de insulina, solúveis e de ação rápida, conhecidas como **semilente**, a preparações com grandes cristais de insulina, insolúveis e de absorção prolongada, conhecidas como **ultralente**. Estas duas formas de insulina podem ser associadas para se obter uma mistura estável (com aproximadamente 70% de ultralente e 30% de semilente), cuja absorção e o tempo de atuação são intermediários (muito semelhantes aos da insulina NPH), mistura esta conhecida como **lente**. Tanto a insulina ultralente como a lente de origem humana não são mais comercializadas.

As preparações de insulina devem ser submetidas a bioensaios, com base em sua capacidade de promover hipoglicemia. As preparações mais modernas apresentam potências de 26 a 30 unidades internacionais (UI) por

miligrama obtido. A maioria das formulações comerciais atuais, destinadas originalmente aos pacientes diabéticos humanos, é encontrada na concentração de 100 UI por milímetro cúbico (U100). Uma alternativa a esta concentração seria a Caninsulin®, uma insulina de origem suína, de preparação lente, exclusiva para uso em cães e gatos diabéticos e aprovada pela agência regulatória americana Food and Drug Administration (FDA), cuja diluição de 40 UI/mℓ é mais apropriada para animais de pequeno porte.

Nos últimos anos, foram desenvolvidas as formas análogas de insulina, com intuito de se promoverem alterações em seu tempo de absorção e de atuação. Estes análogos estão sendo desenvolvidos a partir de substituições nas posições e composições dos aminoácidos que constituem a porção carboxiterminal da cadeia β da insulina humana. A manipulação genética ou bioquímica da molécula de insulina, com total manutenção de sua atividade biológica, é possível, pois apenas uma pequena parte da molécula é responsável pela ativação do receptor. Essas insulinas modificadas foram introduzidas, visando aprimorar cada vez mais as propriedades deste hormônio. São os chamados análogos da insulina, os quais podem ser mais facilmente absorvidos no local da injeção e, portanto, agem mais rápido do que a insulina natural injetada por via subcutânea e aqueles que são liberados lentamente durante um período de entre 8 e 24 h.

Os análogos de ação ultrarrápida são efetivos na redução das oscilações das glicemias pós-prandiais, tanto do DM1 como do DM2. Outra indicação para a utilização de análogos da insulina de ação ultrarrápida são os pacientes humanos que apresentam tendência a ter hipoglicemia nos períodos pós-prandiais tardios e noturnos. Esses benefícios são devidos a menor variabilidade da absorção e à atuação como verdadeira insulina prandial destes análogos. Podem ser utilizados em sistemas de infusão contínua de insulina (SIC) e, tambem, por via intravenosa, em situações especiais e dentro do ambiente hospitalar. No entanto, essas preparações são mais amplamente utilizadas na medicina humana devido ao seu grande potencial hipoglicemiante, com apenas alguns estudos clínicos em cães apontando sua eficácia durante o tratamento da cetoacidose diabética.

Os análogos de insulina de curta ação compreendem: a lispro, a aspart e a glulisina. A **insulina lispro** teve seu uso clínico aprovado em 1996, representando o primeiro análogo de insulina modificada geneticamente. A insulina Lys(B28), Pro(29) (Lyspro) foi obtida a partir das trocas das posições originais dos aminoácidos lisina (originalmente na posição 29) e prolina (originalmente na posição 28). Esta nova formulação possibilitou à insulina lispro maior capacidade de formação de monômeros (menor grau de autoassociação), menor avidez na ligação com o zinco presente nas soluções, e, consequentemente, ação farmacodinâmica mais rápida que a da insulina regular. Tem como benefícios, menor tendência ao desenvolvimento de hipoglicemia e, aparentemente, melhor regulação glicêmica em pacientes humanos recebendo lispro junto às refeições, quando comparada à insulina regular. Até o momento, tem se mostrado segura sem evidências de imunogenicidade e tolerância ao medicamento. A **insulina aspart**, disponível na prática clínica desde 2000, apresenta um ácido aspártico em substituição à prolina na cadeia B, o que lhe permitiu otimização e rapidez de sua atividade. Suas características clínicas são muito semelhantes às da lispro, sendo também empregadas em regimes de injeções múltiplas, bombas de infusão ou misturadas a insulinas basais de ação prolongada como a NPH. O mais recente análogo de insulina, ainda não disponível no mercado, denomina-se **glulisina**, que foi elaborada a partir da substituição da lisina por asparagina próximo ao N-terminal da cadeia B e do ácido glutâmico pela lisina próximo ao C-terminal. Ensaios clínicos sugerem propriedades comparáveis à lispro e à aspart, porém com benefícios no nível celular, associados a maior sobrevida das células β.

Os análogos de insulina de longa ação compreendem a **glargina** e a **detemir**, que apresentam absorção lenta e sustentada a partir do local de aplicação no tecido subcutâneo, promovendo uma inibição contínua da produção hepática de glicose, sendo em geral administrada apenas 1 vez/dia em seres humanos em associação aos análogos de insulinas prandiais de ação ultrarrápida no momento da alimentação.

A insulina glargina foi o primeiro análogo de insulina de longa ação, sendo aprovada para uso em 2000. Contém uma substituição na cadeia A da asparagina pela glicina, um prolongamento da cadeia B (2 resíduos de arginina na porção C-terminal) e a adição de zinco, cujas características amplificam sua tendência de agregação e retardam sua liberação em pH neutro. Esta mudança tornou a insulina glargina mais solúvel em pH discretamente ácido e menos solúvel em pH fisiológico. Como a solução presente no frasco de insulina é ácida, a insulina se mantém solúvel, suspensa na solução, incolor (não leitosa), não sendo necessário homogeneizar a solução por agitação do frasco previamente ao seu uso. Porém, devido a essa dependência do pH, a glargina

não pode ser diluída nem misturada com outras insulinas. A glargina forma microprecipitados no local da injeção de onde pequenas quantidades são liberadas e absorvidas na circulação, permitindo uma concentração sanguínea constante, com atividade em torno de 24 h, sem a presença de pico pronunciado, e com pequena variabilidade diária. Estudos clínicos humanos têm demonstrado bons resultados com menor risco de hipoglicemias noturnas e maior eficácia, comparativamente, à insulina NPH.

A ação prolongada da insulina detemir se deve à adição de um ácido graxo saturado à molécula de insulina original, que lhe permite ligar-se, reversivelmente, à albumina no local de aplicação. Isto atrasa a sua absorção e, efetivamente, prolonga sua ação. Da mesma forma que a glargina, a solução de insulina detemir é incolor e não necessita de homogeneização previamente ao seu uso. Não deve ser misturada a outras insulinas na mesma seringa, porém pode ser diluída desde que seja com uma solução diluente específica produzida pelo fabricante. A grande variabilidade encontrada em pacientes tratados com NPH, cujo pico de ação ocorre em torno de 4 a 8 horas após a sua aplicação, é minimizada, de forma surpreendente, com a insulina detemir, já que sua ação prolongada depende em parte de sua ligação à albumina, tornando seus efeitos mais previsíveis, dia a dia, com a mesma dose. A insulina detemir promove redução dos níveis glicêmicos de forma mais lenta e de maneira dose-dependente, pois confere menor flutuação dos níveis de glicose plasmáticas ao longo do dia e à noite. Além disso, garante menor ganho de peso e, possivelmente, oferece melhor controle glicêmico (quando combinada a insulinas de ação rápida), em comparação à insulina NPH.

Em cães e gatos, apesar do efeito mais prolongado (8 a 16 h), a recomendação é que tanto a insulina glargina quanto a insulina detemir sejam aplicadas a cada 12 h. A glargina e a detemir são consideradas as insulinas de primeira escolha no tratamento do diabetes melito felino. Seu uso em cães fica mais restrito a algumas situações especiais, como, por exemplo, quando a insulina NPH ou lente apresentam curta duração de efeito (< 10 h).

A insulina glargina e a detemir estão disponíveis em frascos de 10 mℓ contendo 100 UI por mℓ ou em canetas descartáveis (Lantus SoloStar® Sanofi-Aventis e Levemir Flex Pen® Novo Nordisk, respectivamente) contendo um frasco de insulina de 3 mℓ na mesma concentração de 100 UI/mℓ. Ambas as insulinas sob a forma de canetas podem ser mantidas em temperatura ambiente após abertas, com vida útil estimada em 4 semanas para a insulina glargina e 6 semanas para a insulina detemir; isto porque essas insulinas contêm um aditivo antimicrobiano bacteriostático, o metacresol, que age melhor em temperatura ambiente.

Insulinoterapia em cães e gatos diabéticos

Como já citado anteriormente, os animais carnívoros são aqueles que mais sofrem os efeitos das condições de ausência da ação insulínica em seus organismos. Sendo assim, em Medicina Veterinária as espécies mais frequentemente atendidas com quadro clínico de diabetes melito são as espécies canina e felina. Nestes animais, as preparações insulínicas mais comumente utilizadas são as de ação intermediária, representadas pela insulina recombinante humana (NPH) e a de origem suína (lente) para a espécie canina e os análogos de insulina de ação prolongada representados pelas insulinas glargina e detemir para a espécie felina. O Quadro 30.2 resume as propriedades das preparações de insulina indicadas para as espécies canina e felina.

No cão, o diabetes melito tipo 1 é a forma mais comum, sendo a insulinoterapia sempre necessária. Mesmo quando o diabetes ocorre secundariamente a uma condição de antagonismo hormonal, como, por exemplo, o hipercortisolismo (associado ao hiperadrenocorticismo ou à glicocorticoideterapia crônica), a elevação dos níveis séricos de progesterona e/ou hormônio de crescimento (associado ao diestro, uso de progestógenos exógenos ou piometra), há necessidade de insulinização do paciente sempre que a glicemia for superior a 200 mg/dℓ.

QUADRO 30.2 Propriedades das principais preparações de insulina utilizadas nas espécies canina e felina.

Tipo	Via	Início dos efeitos	Efeito máximo (horas)		Duração (horas)	
			Cão	Gato	Cão	Gato
Regular	IV	Imediato	1/2 a 2	1/2 a 2	1 a 4	1 a 4
	IM	10 a 30 min	1 a 4	1 a 4	3 a 8	3 a 8

	SC	10 a 30 min	1 a 5	1 a 5	4 a 10	4 a 10
NPH	SC	1/2 a 3 h	2 a 10	2 a 8	8 a 24	6 a 12
Lente*	SC	10 a 30 min	2 a 10		8 a 24	
Glargina	SC	1,3 h	6 a 10	2,5 a 8 (5,3)	18 a 24	8 a 14
Detemir	SC	1,8 h	8 a 10	4,7 a 9,2 (6,9)	16 a 24	11 a 16

IM: intramuscular; IV: intravenosa; SC: subcutânea. *Caninsulin® (produto veterinário).

Na insulinoterapia do cão diabético não cetoacidótico, recomenda-se o uso da insulina NPH U100 humana ou a insulina lente suína (Caninsulin®) na dose de 0,25 a 0,5 UI/kg a cada 12 h. Vale lembrar que a Caninsulin® deve ser aplicada com seringas específicas de 40 unidades (40 U/mℓ), enquanto a NPH é aplicada com seringas de 100 U/mℓ. Ambas as apresentações duram em torno de 12 h, mas aparentemente a Caninsulin® tem um efeito um pouco mais prolongado que a NPH.

Em alguns cães diabéticos, a insulina NPH e a insulina lente podem apresentar curta duração de efeito, não sendo capazes de promover bom controle glicêmico, sendo, neste caso, necessário trocar a insulina para uma de ação mais prolongada, como as insulinas glargina ou detemir.

A insulina glargina em cães apresenta duração prolongada que pode variar de 8 a 16 h, porém o nadir da glicose é extremamente variável e imprevisível, podendo alguns animais apresentar um pico pronunciado da ação da insulina. Comparativamente às insulinas NPH e lente suína, seu efeito é inferior, não devendo ser considerada como primeira escolha. A dose empregada é em torno de 0,5 UI/kg a cada 12 h. É importante que, em todos os animais tratados com a glargina, sejam realizadas algumas curvas glicêmicas para se identificar o nadir da glicose e o pico da insulina.

Um estudo realizado por Sako *et al*. (2011) mostrou que a insulina detemir é a que apresenta o efeito mais prolongado na espécie canina. O perfil de tempo-ação desta insulina em três cães saudáveis identificou uma duração de ação superior a 16 h com um pico de ação em torno de 8 a 12 h após a aplicação subcutânea. Neste mesmo estudo, a insulina detemir se mostrou mais eficaz na obtenção do controle glicêmico em comparação às insulinas NPH e glargina, com uma dose bastante inferior (0,07 a 0,23 UI/kg, 2 vezes/dia). Devido ao seu efeito bastante prolongado, o risco de hipoglicemia é maior, e, por este motivo, sugere-se uma dose inicial de 0,1 UI/kg 2 vezes/dia.

A maioria dos gatos diabéticos apresenta DM2, caracterizado por resistência insulínica e disfunção das células β, levando à deficiência relativa ou absoluta da produção de insulina e hiperglicemia. Inicialmente, o pâncreas tenta compensar essa resistência insulínica aumentando a secreção de insulina por hiperplasia e hipertrofia das células β. No entanto, gatos diabéticos desenvolvem uma disfunção nas células β que as torna incapazes de compensar essa resistência, levando à hiperglicemia crônica, a qual, por sua vez, causa glicotoxicidade e apoptose das células β. Muitos gatos diabéticos no momento do diagnóstico podem apresentar atividade residual das células β, as quais se beneficiam e se recuperam com a rápida resolução da glicotoxicidade. Dessa forma, o início rápido do tratamento do diabetes em gatos com as insulinas de longa ação, como a glargina ou a detemir, em conjunto com uma dieta pobre em carboidratos, permite o rápido controle glicêmico e aumenta a probabilidade de remissão do diabetes.

Um estudo farmacodinâmico comparando a insulina glargina com a insulina detemir em gatos saudáveis realizado por Gilor *et al*. (2010), por meio de *clamp* isoglicêmico, mostrou resultados bastante similares. As principais diferenças foram o início de ação um pouco mais rápido para glargina (1,3 h) em relação à detemir (1,8 h) e um pico de ação da detemir mais tardio (6,9 h) em relação à glargina (5,3 h).

Os protocolos terapêuticos com a insulina glargina e a detemir são idênticos, iniciando-se com uma dose de insulina de 0,25 UI/kg, 2 vezes/dia quando a glicemia do animal for inferior a 360 mg/dℓ, e 0,5 UI/kg, 2 vezes/dia quando for maior que 360 mg/dℓ, considerando-se o peso ideal do animal. Em média, se inicia com 1 a 2 UI por animal a cada 12 h, não devendo ultrapassar 3 UI por animal independente do peso dele. A experiência clínica

com a insulina glargina indubitavelmente é bem maior do que com a insulina detemir; no entanto, os trabalhos apontam uma taxa de remissão similar com o uso das duas insulinas, desde que associada a uma dieta correta e um monitoramento intensivo com realização de glicemias 2 a 3 vezes/dia e ajustes frequentes de dose com o auxílio do médico-veterinário.

Nos casos de diabetes cetoacidótico, tanto em cães como em gatos, recomenda-se o uso de baixas doses de insulina regular que apresenta rápido início de ação e também duração de efeito mais curta, favorecendo os ajustes frequentes da dose de insulina, e evitando-se, também, os efeitos deletéricos de uma insulinoterapia agressiva, que frequentemente levam a situações de hipoglicemia, hipopotassemia, acidose láctica, hipofosfatemia e desequilíbrio osmótico com consequente edema cerebral. A insulinoterapia de ação rápida é crítica para a resolução da cetoacidose, pois a insulina inibe a lipólise e a mobilização de ácidos graxos livres dos triglicerídeos estocados no tecido adiposo, reduzindo os substratos para a formação de cetonas; suprime a gliconeogênese hepática e promove o metabolismo da glicose e dos corpos cetônicos pelos tecidos.

Os esquemas terapêuticos mais recomendados são:

- Uma dose inicial de 0,2 UI/kg de insulina regular, por via intramuscular, seguida de 0,1 UI/kg, por via intramuscular, a cada hora, até a normalização dos níveis de glicemia, quando se procede à aplicação de 0,1 a 0,4 UI/kg, por via intramuscular, a cada 4 ou 6 h
- Infusão contínua, por via intravenosa, de insulina regular, na dose de 2,2 UI/kg para cães e 1,1 UI/kg para gatos no período de 24 h, sendo a insulina diluída em 250 mℓ de solução salina (NaCl) a 0,9%, e administrada inicialmente na velocidade de 10 mℓ/h. Isso promove uma velocidade de infusão de insulina de 0,1 UI/kg/h nos cães e 0,05 UI/kg/h nos gatos. Como a insulina adere às superfícies de plásticos ou vidros, aproximadamente 50 mℓ do fluido contendo a insulina deve ser desprezado, antes de se inciar a aplicação no animal.

Recentemente, Pipe-Martin *et al*. (2016) estudaram a farmacocinética e a farmacodinâmica da insulina aspart após a aplicação subcutânea e intramuscular em gatos saudáveis pelo método de *clamp* isoglicêmico, mostrando o início de ação em torno de 11 e 13 min e duração de efeito de 154 e 176 min, respectivamente. No entanto, a aplicação subcutânea apresentou maior concentração plasmática aos 15 e 30 min. Acredita-se que sua capacidade hipoglicemiante seja superior à insulina regular no tratamento da cetoacidose diabética, porém mais estudos clínicos são necessários.

Vale lembrar que, concomitantemente à insulinoterapia, deve-se proceder ao monitoramento dos níveis de glicemia, de corpos cetônicos (ácido beta-hidroxibutírico), potássio e bicarbonato do paciente, para possíveis ajustes na dose de insulina a ser empregada.

Tanto para a terapia aguda dos casos de cetoacidose diabética como no tratamento crônico dos diabéticos não cetoacidóticos, várias são as apresentações e formulações comerciais disponíveis no mercado nacional (Quadro 30.3). A escolha inicial pelo produto mais adequado deve ser norteada por critérios que levem em conta o modo de vida do proprietário, tais como o custo e a facilidade na aquisição do medicamento.

Complicações da insulinoterapia

A eficácia da insulinoterapia em animais diabéticos é assestada pela remissão dos sintomas clínicos e pela normalização dos parâmetros laboratoriais. Quando não se consegue a normalização desejada, devem-se aventar as possibilidades seguintes: (1) problemas no armazenamento ou na administração da insulina; (2) administração ou indução de hormônios antagônicos à insulina, como glicocorticoides, hormônio de crescimento, glucagon, catecolaminas e hormônios tireoidianos (hormônios cuja hipersecreção é comum em situações de ciclo estral, prenhez, infecções, cirurgias e em resposta às hipoglicemias – efeito Somogyi); (3) indução de atividade enzimática insulinolítica; (4) diminuição da afinidade do receptor insulínico, decorrente de condições como obesidade, endocrinopatias concomitantes (como, por exemplo, hiperadrenocorticismo, acromegalia, feocrocitoma, glucagonoma, hipertireoidismo) e produção de anticorpos antirreceptor; (5) defeitos dos mecanismos de ação intracelulares da insulina (após ligação com o receptor).

A hipoglicemia é sem dúvida alguma a complicação mais comum na diabetes melito, ocasionada geralmente por dose excessiva de insulina, ou ainda por exercícios físicos extenuantes, ou por um esquema de dieta

inadequado. Os sintomas de hipoglicemia incluem fraqueza, mudança de comportamento, tremores musculares, letargia, ataxia, convulsões e coma. O aparecimento desses sintomas depende da intensidade e da duração da hipoglicemia. A reposição de glicose por via oral ou parenteral prontamente leva à remissão do quadro clínico.

Curiosamente, o gato mostra-se bem resistente às crises hipoglicêmicas, manifestando-as geralmente por sintomas moderados como apatia e letargia. As convulsões são raras, ao contrário do que ocorre no cão. Devido a este fato, as situações de hipoglicemia geralmente passam despercebidas pelo proprietário, assim como o efeito Somogyi (hiperglicemia em resposta à hipoglicemia, em decorrência da ação dos hormônios hiperglicemiantes como glucagon, catecolaminas e cortisol) é bastante comum nesta espécie. Esta hiperglicemia de rebote, quando não identificada adequadamente, tem como consequência o ajuste inadequado das doses de insulina para níveis mais elevados e, obviamente, agravamento da situação de hipoglicemia.

HIPOGLICEMIANTES ORAIS

Introdução

Os hipoglicemiantes orais foram descobertos em 1942 a partir das evidências relatadas por Janbon *et al.* de que algumas sulfonamidas administradas em pacientes humanos com febre tifoide induziam o aparecimento de sintomas de hipoglicemia. Partindo destas evidências, Loubatières, também em 1942, demonstrou que o composto não exercia o mesmo efeito hipoglicemiante em animais pancreatectomizados, de onde concluiu que a sua ação resultava de um efeito estimulador sobre a secreção de insulina pelo pâncreas. Posteriormente, a primeira sulfonilureia, a **tolbutamida,** foi desenvolvida e tornou-se extremamente popular para o controle de parte da população diabética humana.

Sabendo-se que os hipoglicemiantes orais não atuam em animais pancreatectomizados, justamente pelo fato de que a sua ação se dá por meio da estimulação da secreção de insulina, além de também otimizarem a atuação do hormônio nos tecidos-alvo, a conclusão natural é que o seu uso limita-se aos casos de diabetes melito cujo pâncreas ainda apresenta uma reserva funcional. Dessa forma, essa classe de medicamentos fica contraindicada em cães diabéticos, já que praticamente todos apresentam DM1 e deficiência absoluta de insulina. Já em gatos, a forma predominante é o DM2, e embora muitos ainda tenham algumas células β funcionais no momento do diagnóstico, a recomendação atual é que esses animais sejam tratados imediatamente com insulina exógena, desde que a glicemia esteja superior a 250 mg/dℓ; isto porque a correção rápida da glicemia favorece a recuperação das células β do efeito de glicotoxicidade, aumentando a chance de remissão do quadro clínico. No entanto, há proprietários que se recusam a aplicar insulina em seus animais ou animais que não permitem as injeções diárias, e esse tratamento acaba sendo questionado.

QUADRO 30.3 Apresentações comerciais dos diferentes tipos e preparações de insulinas disponíveis no mercado nacional.

Origem	Nome comercial	Preparações*	Fabricante
Suína (frascos com 10 mℓ)	Caninsulin®	L suína	MSD Saúde Animal
Humana (frascos com 10 mℓ)	Humulin®	L, N, R, 70/30 80/20 e 90/10	Lilly
	Novolin®	L, N, R e 70/30	Novo Nordisk
Análogas	Humalog® (fr. c/ 10 mℓ)	Lispro	Lilly
	Humalog® (ref. c/ 1,5 mℓ)	Lispro	Lilly
	Novorapid® (tubetes 3 mℓ)	Aspart	Novo Nordisk
	Lantus® (fr. c/ 10 mℓ e tubetes 3 mℓ)	Glargina	Aventis

	Levemir® (tubetes 3 mℓ)	Detemir	Novo Nordisk

* L: lente; N: NPH; R: regular; U: ultralente; 70/30: 70% NPH e 30% regular; 80/20: 80% NPH e 20% regular; 90/10: 90% NPH e 10% regular.

Os agentes hipoglicemiantes orais e aqueles injetáveis podem ser divididos em cinco diferentes grupos de acordo com o seu mecanismo de ação: (1) os secretagogos de insulina (sulfonilureias, glinidas); (2) os sensibilizadores de insulina com ação predominante no fígado (biguanidas/metformina); (3) os sensibilizadores de insulina com ação predominante nos tecidos periféricos (tiazolidinedionas ou glitazonas); (4) os inibidores da absorção de carboidratos (inibidores da alfaglucosidase); e (5) as terapias relacionadas às incretinas (inibidores de depeptidil peptidase 4 [DPP-4], agonistas depeptídio semelhante a glucagon 1 [GLP-1]).

Em Medicina Veterinária, porém, até o momento, o único grupo de medicamentos empregados com ensaios clínicos que garantam a sua segurança e eficácia é o das sulfonilureias.

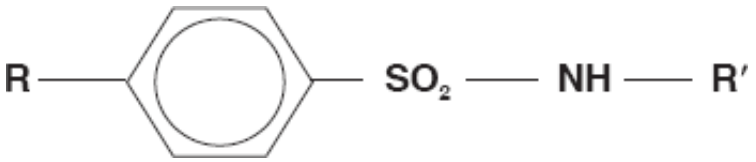
Sulfonilureias

Classificação

As sulfonilureias são arilsulfonilureias, isto é, contêm uma estrutura molecular central composta por um anel benzênico, uma molécula sulfídrica e uma molécula de ureia (Figura 30.3). As diferenças estruturais entre elas (com substituições nos grupos benzênico e na ureia) são responsáveis por alterações em sua potência, seu metabolismo, na duração de ação e na eficácia farmacológica. Atualmente são divididas em dois grupos: as de **primeira geração** (tolbutamida, acetoexamida, tolazamida e clorpropamida) e as de **segunda geração** (gliburida, glipizida, gliclazida, glimepirida); estas últimas são consideradas mais potentes do que as de primeira geração. A glimepirida é a sulfonilureia mais recentemente desenvolvida para uso em seres humanos apenas 1 vez/dia, com poucos estudos realizados em gatos saudáveis até o momento.

Farmacocinética

As sulfonilureias são rapidamente absorvidas por via oral, em sua quase totalidade. As diferenças em seus tempos de atuação dizem respeito à sua ligação com proteínas transportadoras. Assim, a tolbutamida, a clorpropamida, a acetoexamida e a tolazamida, isto é, as de primeira geração, são ligadas ionicamente às proteínas plasmáticas, podendo ser desacopladas por outras substâncias químicas com cargas iônicas, como sulfonamidas, fenilbutazona e salicilatos. As de segunda geração, gliburida e glipizida, ligam-se não ionicamente às proteínas transportadoras e, teoricamente, apresentam biodisponibilidade maior e menos sujeita a interferências e variações.



■ **Figura 30.3** Estrutura central das sulfonilureias, cujas modificações em R e R' levam a alterações nos efeitos biológicos.

A tolbutamida, a gliburida e a glipizida são todas biotransformadas pelo fígado, resultando em subprodutos inertes. A clorpropamida e a tolazamida são biotransformadas pelo fígado e resultam em subprodutos não só menos ativos como também inertes. Já a acetoexamida, que também é biotransformada pelo fígado, resulta em um metabólito principal (hidroxiexamida), que apresenta potente atividade hipoglicemiante, maior que a do princípio ativo original. A excreção destes medicamentos se dá por via renal (tolazamida e glipizida), via biliar (clorpropamida e tolbutamida) ou por ambas (gliburida e acetoexamida).

Mecanismos de ação

As sulfonilureias agem diretamente nas células β, induzindo a secreção de insulina; elas se ligam ao seu receptor, causando fechamento dos canais de potássio ATP-sensíveis, seguido da despolarização da

membrana plasmática e consequente abertura dos canais de cálcio e exocitose da insulina. No entanto, as sulfonilureias só podem exercer seu efeito mediante a presença de células β funcionais. Por esse motivo, seu uso é contraindicado em indivíduos com absoluta deficiência de insulina. As sulfonilureias estimulam a liberação de insulina mesmo diante de baixas concentrações de glicose sanguínea (< 90 mg/dℓ), sendo a hipoglicemia o seu principal efeito colateral.

Efeitos colaterais

Em seres humanos, as reações colaterais mais comuns incluem a hipoglicemia, não tão intensa como a provocada pela insulinoterapia, mas de duração maior; intolerância quando da associação com álcool, com manifestações dermatológicas e gastrintestinais; distúrbios da crase sanguínea; incremento da secreção do hormônio antidiurético (ADH); colestase; e distúrbios neurológicos como parestesia e cefaleia, além de ganho de peso.

A glipizida é o hipoglicemiante oral mais frequentemente utilizado em gatos diabéticos, e os efeitos colaterais são relatados em 15% dos casos, como vômito, anorexia, hipoglicemia, elevação dos níveis séricos das enzimas hepáticas e bilirrubinas, e icterícia.

Indicações em Medicina Veterinária

Como já citado, a administração de hipoglicemiantes orais é indicada apenas em casos de diabetes melito quando o pâncreas apresenta ainda uma reserva funcional para a secreção de insulina.

A quase totalidade dos cães diabéticos apresenta deficiência absoluta de insulina, sendo esta opção terapêutica, portanto, ineficaz. Mais ainda: muitas vezes a tentativa de uso destes medicamentos tem como consequência o retardo na introdução da insulinoterapia, o que resulta em agravamento do quadro clínico e desenvolvimento da cetoacidose.

Embora a maioria dos gatos apresente o DM2, a glipizida só deve ser utilizada se o animal estiver em boa condição física, não cetótico, com sintomas clínicos discretos de diabetes. A dose inicial empregada é de 2,5 mg/gato, 2 vezes/dia, juntamente com a alimentação, podendo ser elevada para 5 mg/gato, 2 vezes/dia, após 2 semanas se a hiperglicemia ainda estiver presente. Se os sintomas e a hiperglicemia piorarem, a glipizida deve ser descontinuada e a insulinoterapia iniciada imediatamente.

A glipizida é efetiva em apenas 30% dos casos e em alguns animais ela pode se tornar inefetiva após semanas ou meses de tratamento.

Um estudo experimental realizado por Hoening (2000) mostrou que a glipizida aumenta o depósito de amiloide nas células β, causando apoptose e acelerando a perda de células β, em comparação aos gatos tratados com insulina.

Glinidas

Os representantes desse grupo são a nateglinida e a repaglinida. As glinidas também atuam como secretores de insulina, que se ligam nos receptores das sulfonilureias, porém em um local diferente; induzem rápida secreção de insulina com o objetivo de controlar apenas a hiperglicemia pós-prandial. Promovem hipoglicemia e ganho de peso em menor frequência quando comparadas com as sulfonilureias. Podem ser usadas como monoterapia ou associadas à metformina em seres humanos com DM2. A nateglinida foi avaliada em gatos saudáveis por Mori *et al*. (2008), porém não em gatos diabéticos, e acredita-se que esse medicamento não seja útil em gatos, haja vista suas características dietéticas e nutricionais.

Biguanidas

Metformina, representante do grupo das biguanidas, é um dos medicamentos mais utilizados no tratamento DM2 em seres humanos desde 1957, sendo atualmente considerada a primeira escolha de tratamento. Promove aumento da sensibilidade à insulina em tecidos periféricos, no fígado e no músculo, sem atuar, contudo, diretamente na função das células β pancreáticas; inibe a gliconeogênese hepática e a glicogenólise, garantindo, assim, a redução dos níveis glicêmicos sem causar hipoglicemia. Os efeitos colaterais mais frequentemente

observados são na esfera gastrintestinal, incluindo desconforto abdominal, inapetência, vômito e diarreia. Embora haja relatos esporádicos de acidose láctica fatal, sua prevalência na população humana diabética é pequena. Pode ser usada como monoterapia ou associada às sulfonilureias, tiazolidinedionas (ou glitazonas) ou insulina.

A utilização de metformina, como agente terapêutico único, em gatos diabéticos não demonstrou bons resultados, porém constatou-se que esses animais apresentavam insulinopenia, ou seja, níveis séricos de insulina inferiores a 5 mUI/mℓ. Em contrapartida, um único gato diabético hiperinsulinêmico (insulina > 20 mUI/mℓ) apresentou resposta satisfatória a esse mesmo medicamento. Isso demonstra a efetividade da metformina, um agente que otimiza a sensibilidade à insulina apenas quando há níveis sanguíneos adequados deste hormônio.

Apesar disso, a maioria dos estudos clínicos envolvendo a aplicabilidade da metformina em gatos diabéticos não é esclarecedora, nem tampouco animadora. A dose preconizada é de 50 mg/gato, 2 vezes/dia.

Tiazolidinedionas (ou glitazonas)

As tiazolidinedionas (TZDs), também chamadas de glitazonas, pertencem a um grupo de medicamentos hipoglicemiantes que agem, primariamente, reduzindo a resistência insulínica. Melhoram a sensibilidade à insulina no músculo e no tecido adiposo, inibem a gliconeogênese hepática, melhoram o controle glicêmico, porém não são secretagogos de insulina, como as sulfonilureias. Do mesmo modo que a metformina, não promovem redução da glicemia em modelos animais com deficiência de insulina endógena.

São substâncias agonistas e altamente seletivas do PPAR-γ (receptores de proliferação ativada do peroxissomo), presentes justamente nos tecidos importantes e alvos para ação insulínica, tais como: tecido adiposo principalmente, fígado e músculo esquelético. Uma vez ativados, esses receptores nucleares PPAR-γ moderam a transcrição de genes sensíveis à insulina, envolvidos no controle do metabolismo de glicose e lipídios. Dessa forma, promovem redução dos níveis glicêmicos e lipídicos.

As tiazolidinedionas aumentam a captação de glicose no músculo esquelético e no tecido adiposo, reduzem a produção de diversas citocinas proinflamatórias (fator de necrose tumoral alfa [TNF-α]), aumentam a produção de adiponectina no tecido adiposo e retardam a progressão da destruição das células β. Porém, assim como a metformina, necessita de um mínimo de insulina circulante para poder agir e seu efeito pode ser visto após 2 a 4 meses de terapia.

O grupo das tiazolidinedionas compreendem três diferentes substâncias: a troglitazona, a pioglitazona e a rosiglitazona. A troglitazona foi retirada do mercado por causar insuficiência hepática aguda e morte em pacientes diabéticos usuários deste medicamento. A pioglitazona e a rosiglitazona, disponíveis no mercado, têm o potencial hipoglicêmico semelhante ao da troglitazona, porém, até então, sem evidências de hepatotoxicidade, segundo um estudo clínico realizado em mais de 7.000 indivíduos. Podem ser utilizadas como monoterapia ou associadas a outros agentes hipoglicemiantes, notadamente, a metformina. As enzimas hepáticas devem ser monitoradas, estando o medicamento contraindicado em pacientes humanos com níveis de ALT (alanina aminotransferase) maiores que 2,5 vezes o limite superior da normalidade. Os principais efeitos colaterais das glitazonas incluem: alteração das transaminases, edema, insuficiência cardíaca congestiva (notadamente naqueles pacientes cardiopatas, hipertensos e tratados com insulina), ganho de peso e anemia por hemodiluição.

Inibidores da alfaglicosidase

O principal representante desse grupo é a acarbose. Trata-se de inibidores competitivos das enzimas alfaglicosidase da borda em escova dos enterócitos, que impedem a última etapa da digestão dos carboidratos, reduzindo, dessa forma, a sua absorção. Esses medicamentos são apenas efetivos na presença de moderada quantidade de carboidratos.

Os principais efeitos colaterais são flatulência, dor abdominal e diarreia. Em seres humanos, é considerada uma terapia complementar a outros medicamentos antidiabetogênicos.

Em gatos, essa classe de medicamentos seria benéfica apenas em gatos submetidos a uma dieta rica em

carboidratos, o que é contraindicado nessa doença. O uso de acarbose na dose de 12,5 mg/gato, 2 vezes/dia, juntamente com a alimentação, não apresentou nenhum efeito positivo quando administrado com uma dieta pobre em carboidratos. Outro estudo demonstrou que gatos tratados com acarbose e alimentados com uma dieta rica em carboidratos apresentaram redução significativa da glicemia; no entanto, esse efeito também foi observado de forma similar quando o animal recebeu uma dieta pobre em carboidratos.

Incretinas

Incretinas são hormônios liberados pelo sistema digestório durante a ingestão alimentar que potencializam a secreção de insulina pelas células β, mas, para tanto, essas células devem estar funcionantes. Dentre as incretinas, destaca-se a GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), produzida nas células L do sistema digestório, notadamente no íleo. A GLP-1, no entanto, é rapidamente degradada pela enzima DPP-4 (dipeptidil peptidase 4), o que levou ao desenvolvimento de medicamentos agonistas de GLP-1 resistentes à degradação e também medicamentos inibidores da atividade de DPP-4. Ambos os medicamentos melhoram o controle glicêmico, sendo que os agonistas de GLP-1 devem ser aplicados por via subcutânea e os inibidores de DPP-4, por via oral.

Em seres humanos com DM2, os análogos de GLP-1 têm sido utilizados tanto como monoterapia como em associação com outros medicamentos hipoglicemiantes. Estudos em roedores demonstraram que os análogos de GLP-1 não só preservam a massa de células β como também induzem a proliferação das mesmas.

Um estudo realizado por Gilor *et al*. (2011) demonstrou que uso do análogo de GLP-1 exenatide em gatos saudáveis em diferentes doses 0,2, 0,5, 1,0 e 2,0 mg/kg, 2 vezes/dia, durante 5 dias, promoveu importante aumento na secreção de insulina em 320%, 364%, 547% e 198%, respectivamente. O exenatide também está disponível na sua forma de liberaçãoo lenta, o que permite que seja aplicado apenas 1 vez/semana em vez de 2 vezes/dia.

A administração do inibidor de DPP-4, denominado de sitagliptina, na dose de 1, 3, 5 e 10 mg/kg, 1 vez/dia, durante 5 dias, também resultou na elevação da secreção da insulina (43%, 101%, 70% e 56%, respectivamente), porém de forma menos efetiva que o exenatide.

Estudos clínicos com os análogos de incretinas estão em desenvolvimento, no entanto, seu alto custo deve tornar o tratamento na rotina clínica proibitivo.

BIBLIOGRAFIA

Banting, F.G.; Best, C.H.; Collip, J.B.; Campbell, W.R.; Fletcher, A.A. Pancreatic extracts in the treatment of the diabetes mellitus. *Can. Med Assoc J.*, n. 12, p. 141-146, 1922.

Bloom C.A.; Rand, J.S. Feline diabetes mellitus. *Journal of feline Medicine and Surgery*, v. 16, p. 205-15, 2014.

Broussard, J.D.; Peterson, M. E. Comparison of two ultralente insulin preparations with protamine zinc insulin in clinically normal cats. *Am J Vet Res.*, n. 55, v. 1, p. 127-31, 1994.

Chapman, T.M.; Perry, C.M. Insulin detemir. *Drugs*, v. 64, n. 22, p. 2577-2595, 2004

Chastainn, C.B.; Ganjam, V.K. *Clinical endocrinology of companion animals*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986. 568 p.

Chu, C.A.; Wiernsperger, N.; Muscato, N.; Knauf, M. *et al*. The acute effect of metformin on glucose production in the conscious dog is primarily attributable to inhibition of glycogenolysis. *Metabolism*, v. 49, n. 12, 2000, p. 1619-26.

Clark, W.G.; Brater, D.G.; Johnson, A.R. Insulin, glucagon and oral hypoglycemic agents. In: *Goth's medical pharmacology*. Eds W.G. Clark, D.C. Brater, A.R. Johnson, St. Louis: C.V. Mosby Company; 1988. p. 529-42.

Costa, A.A.; Almeida Neto, J.S. *Manual de diabetes.* 4. ed. São Paulo: Savier; 2004, 204 p.

Feldman, E.C.; Nelson, R.W. Diabetes mellitus. In: *Canine and feline endocrinology and reproduction*. Eds. E.C. Feldman, R.W. Nelson, 1987. p. 229-773; 2004, p. 539-579.

Gerich, J.E. Treatment of diabetes mellitus. In: *Endocrinology*. Ed. L. J. DeGroot. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1989. p. 1424-38.

Gilor, C.; Graves, T.K.; Gilor, S.; Ridge, T.K.; Rick, M. The GLP-1 mimetic exenatide potentiates insulin secretion in healthy cats. *Domestic Animal Endocrinolog*, v. 41, n. 1, p. 42-49, 2011.

Gilor, C.; Ridge, T.K.; Attermeier, K.J.; Graves, T.K. Pharmacodynamics of insulin detemir and insulin glargine assessed by

an isoglycemic clamp method in healthy cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 24, p. 870-74, 2010.

Hirsch, I.B. Insulin analogues. *The New England Journal of Medicine*, v. 352, p. 174-83, 2005.

Hoening, M. A feline model of experimentally induced islet amyloidosis. *American Journal of Pathology*, v. 157, p. 2143, 2000.

Howey, D.C.; Bowsher, R.R.; Brunelle, R.L.; Woodworth, J.R. [Lys (B28), Pro (B29)]- human insulin: a rapidly absorbed analogue of human insulina. *Diabetes*, n. 43, p. 396-402, 1994.

Ihle, S.L.; Nelson, R.W. Insulin resistance and diabetes mellitus. *Comp Cont Educ Pract Vet.*, n. 13, v. 2, p. 197-205, 1991.

Janbon, M.; Chaptal, J.; Vedel, A.; Schaap, J. Accidents hypoglycemiques graves par un sulfamidothiodiazol. *Montpellier Medicale*, n. 21/22, p. 441-444, 1942.

Jorgen, R.; Brock, B.; Schimtz, O. New strategies in insulin treatment: analogues and noninvasive routes of administration. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, v. 19, p. 127-32, 2004.

Kahn, C.R. The molecular determinants of insulin action and their alteration in insulin resistant states. *Arq Bras Endocr Metabol.*, v. 38, Supl. 1, p. 48-58, 1994.

Larner, J. Insulin and oral hypoglycemic drugs; glucagon. In: *Gooodman and Gilman's The pharmmacological basis of therapeutics.* 7. ed. New York: Macmillan Publising Company; 1985. p. 1490-516.

Loubatières-Mariani, M.M. The discovery of hypoglycemic sulfonamides. *J Soc Biol.*, n. 201, v. 2, p. 1221125, 2007. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17978743. Acesso em 24 de agosto de 2016).

Macintire, D.K. Treatment of diabetic ketoacidosis in dogs by continuous low-dose intravenous infusion of insulin. *J Am Vet Med Assoc.*, v. 202, n. 8, p. 1266-72, 1993.

Michels, G.M.; Boudinot, F.D.; Ferguson, D.C. Hoening, M. Pharmacokinetics of the insulin-sensitizing agent troglitazone in cats. *American Journal Of Veterinary Research*, v. 6, n. 7, 2000.

Mori A, Sako T, Lee P, Motoike T, Iwase K, Kanaya Y *et al*. Comparison of timeaction profiles of insulin glargine and NPH insulim in normal diabetic dogs. *Vet Res Commun.*, v. 32, n. 7, p. 563-73, 2008.

Munehide, M.; Shi, Z.Q.; Wan, C.; Lekas, M.; Rodgers, C.D.; Giacca, A. *et al*. The effect of pioglitazone on hepatic glucose uptake measured with indirect and direct methods in alloxan-induced diabetic dogs. *Diabetes*, v. 46, 224-31, 1997.

Nelson R. W. Canine diabetes mellitus. In: Feldman E.C., Richard W.N., Reusch C.E., Scott-Moncrieff C.R., Behrend E.N. *Canine and Feline Endocrinology*. 4. Ed. Elsevier: St Louis, p. 213-57.

Nelson, R.W.; Feldman, E.C.; Devries, E. Use of ultralente insulin in cats with diabetes mellitus. *J Am Vet Med Assoc.*, n. 200, v. 12, p. 1828-29, 1992.

Nelson, R.W.; Feldman, E.C.; Ford, S.L.; Roemer, O.P. Effect of an orally administred sulfonylurea, glipizide, for treatment of diabetes mellitus in cats. *J Am Vet Med Assoc.*, n. 203, v. 6, p. 821-27, 1993.

Nichols, R. Recognizing and treating canine and feline diabetes mellitus. *Vet Med.*, n. 87, v. 3, p. 211-22, 1992.

Norris, D.O. *Vertebrate endocrinology*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1985. 505 p.

Norsworthy, G.D. The difficulties in regulating diabetic cats. *Vet Med.*, n. 88, v. 4, p. 342-48, 1993.

Palm C.A., Feldman E.C. Oral hypoglycemics in cats with diabetes mellitus. *Vet Clin North America Small Animal Practice*, v. 43, p. 407, 2013.

Peterson, M.E. CVT update: insulin and insulin syringes. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XII.* Eds R. W. Kirk & J.D. Bonagura, Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1995. p. 387.

Pipe-Martin H., Fletcher J., Gilor, C., Kearney, M. Phamacodynamic and pharmacokinetic properties of insulin aspart following subcutaneous and intramuscular injection in cats. Research Abstract, *ACVIM*, Denver, 2016.

Plank, J.; Bodenlez, M.; Sinner, F.; Magnes, C. *et al*. A double-bind, randomized, dose-response study investigating the pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care*, v. 28, p. 1107-12, 2005.

Polonsky, K.S.; Rubenstein, A.H. The kinetics and metabolism of insulin, proinsulin and c-peptide. In: *Endocrinology*. DeGroot, L.J. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1989. p. 1304-17.

Reusch, C.E. Feline diabetes mellitus. *In:* Feldman, E.C.; Richard, W.N.; Reusch, C.E.; Scott-Moncrieff, C.R.; Behrend, E.N. *Canine and feline endocrinology*. 4. ed. Elsevier: St Louis, p. 258-314.

Roomp, K.; Rand, J.S. Management of diabetic cats with long acting insulin. *Veterinary Clinics of North America Small Animals*, v. 43, p. 251-66, 2013.

Sako, T. *et al*. Time-action profiles of insulin detemir in normal and diabetic dogs. *Res Vet Science*, n. 90, p. 396, 2011.

Sanger, F. Chemistry of insulin. *Science*, n. 129, p. 1340-45, 1959.

Sears, K.W. *et al*. Use of lispro insulin for treatment of diabetic ketoacidosis, *J Vet Emerg Critic care*, n. 22, p. 211, 2012.

Smith, L. Aminoacid sequences of insulins. *Diabetes*, n. 21, suppl. 2, p. 457-84, 1972.

Steiner, D.F.; Bell, G.I.; Tager, H.S. Chemistry and byosynthesis of pancreatic protein hormones. In: *Endocrinology*. Degroot, L.J. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1989. p. 1263-89.

Wagstaff, A.; Goa, K.L. Spotlight on rosiglitazone in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, v. 62, n. 12, 1805-37, 2002.

Yallow, R.S.; Berson, S.A. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest*., n. 39, p. 1157-75, 1960.

31

Medicamentos que Atuam na Motilidade Uterina

Clair Motos de Oliveira

INTRODUÇÃO

O músculo liso uterino é do tipo visceral, isto é, as fibras ficam tão próximas umas das outras que é difícil ver o limite entre as células vizinhas. O contato é tão próximo que, quando uma dessas fibras é estimulada, transmite o efeito para as outras; isto significa que o potencial de ação gerado em uma das fibras é suficientemente forte para excitar as fibras adjacentes.

O potencial de membrana do músculo liso pode diminuir ou aumentar por mediadores excitatórios ou inibitórios, anoxia, vários hormônios e outros fatores. Os medicamentos que atuam na musculatura lisa uterina podem causar excitação (contração) ou inibição (relaxamento). No grupo das substâncias uterotônicas, também conhecidas como **ocitócicas** ou **ecbólicas,** estão incluídos os agonistas muscarínicos, agonistas α_1-adrenérgicos, ocitocina e prostaglandinas E e F_2. Estes medicamentos são utilizados principalmente para estimular as contrações uterinas nas hipotonias ou inércia, induzir o trabalho de parto em situações de gestação de risco para a mãe e o feto, para controlar hemorragias ou para abortamento terapêutico.

Os medicamentos que inibem as contrações uterinas são chamados de **tocolíticos**, e nesse grupo estão incluídos os agonistas de receptores β_2-adrenérgicos, os inibidores das prostaglandinas, os antagonistas do cálcio e da ocitocina, o sulfato de magnésio e o etanol. São medicamentos usados para prevenir o trabalho de parto prematuro ou o abortamento e também podem ser utilizados para evitar estresse materno e fetal durante a preparação para a cesariana ou o transporte.

Como a maioria dos tecidos excitáveis, a contração e o relaxamento do útero dependem da movimentação de íons sódio para despolarização da membrana e da movimentação do cálcio intracelular. Tanto os ocitócicos como os tocolíticos atuam movimentando o cálcio no interior da célula.

Atualmente se conhece uma gama de substâncias que afetam a motilidade uterina. O conhecimento do mecanismo de ação desses medicamentos é importante porque fornece a base para o seu uso terapêutico racional, assim como auxilia a pesquisa para a obtenção de medicamentos mais seguros e efetivos.

OCITÓCICOS

Ocitocina

Histórico

Experimentos fisiológicos feitos por Henry Dale, em 1906, com extrato de hipófise posterior, mostraram que a glândula apresentava efeito ocitócico. Dale forneceu algumas amostras deste material para o obstetra William

Blair Bell, que publicou os resultados para seu uso na prática clínica, em 1909. Este pesquisador observou o efeito drástico da ocitocina em casos de hemorragia pós-parto, por atonia uterina. Posteriormente, o uso do extrato de hipófise em obstetrícia revelou os efeitos deletérios semelhantes aos do *ergot* para a mãe (ruptura uterina) e para o feto (asfixia), devido à atividade uterina excessiva.

Em 1928, Kamm *et al.* demonstraram que, a partir do extrato da hipófise posterior, podiam ser isoladas duas frações, uma ocitócica (*Pitocin*) e outra vasopressora (*Pitressim*), e observaram, também, que a ocitócica apresentava algum efeito vasopressor. Em 1953, Du Vigneaud *et al*. determinaram a estrutura química da vasopressina e da ocitocina; entretanto a disponibilidade da ocitocina pura para uso na prática clínica só teve início em 1957.

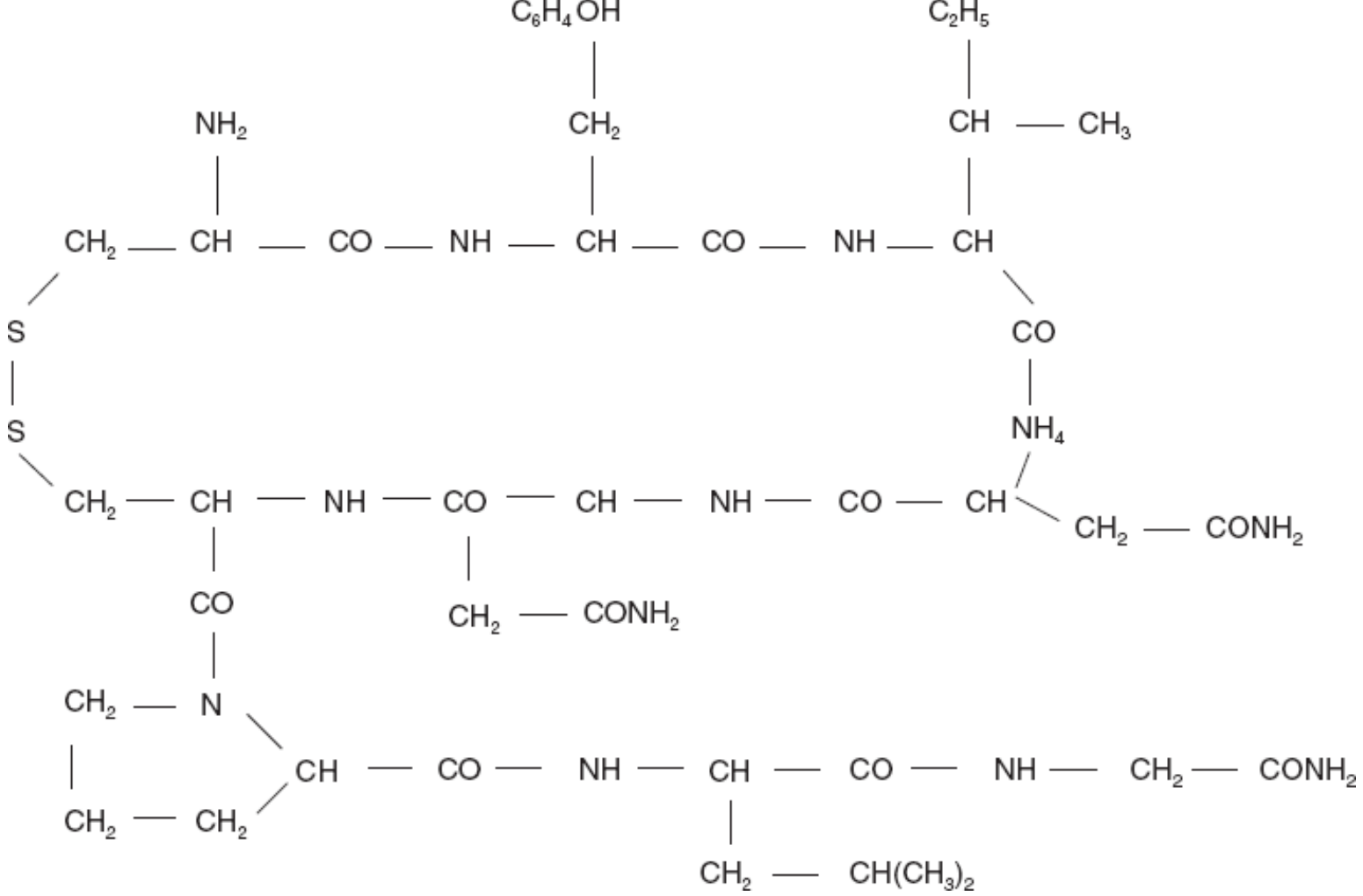
Classificação

A ocitocina é um nonapeptídio hidrossolúvel, que apresenta uma ponte cis-cis nas posições 1 a 6. Difere do hormônio antidiurético (ADH) por ter a isoleucina na posição 3 em vez de fenilalanina e, na posição 8, leucina em vez de arginina; essas diferenças nas posições são importantes para o reconhecimento e a ligação do hormônio ao seu receptor, mostrando comportamento biológico distinto. Embora tenha comportamento distinto, a ocitocina, quando administrada em doses altas ou doses frequentes, apresenta propriedades antidiurética e vasoativa como a vasopressina. A ocitocina sintética é fisiológica e quimicamente semelhante à ocitocina natural. As Figuras 31.1 e 31.2 ilustram, respectivamente, a fórmula estrutural e o arranjo dos aminoácidos, na molécula de ocitocina.

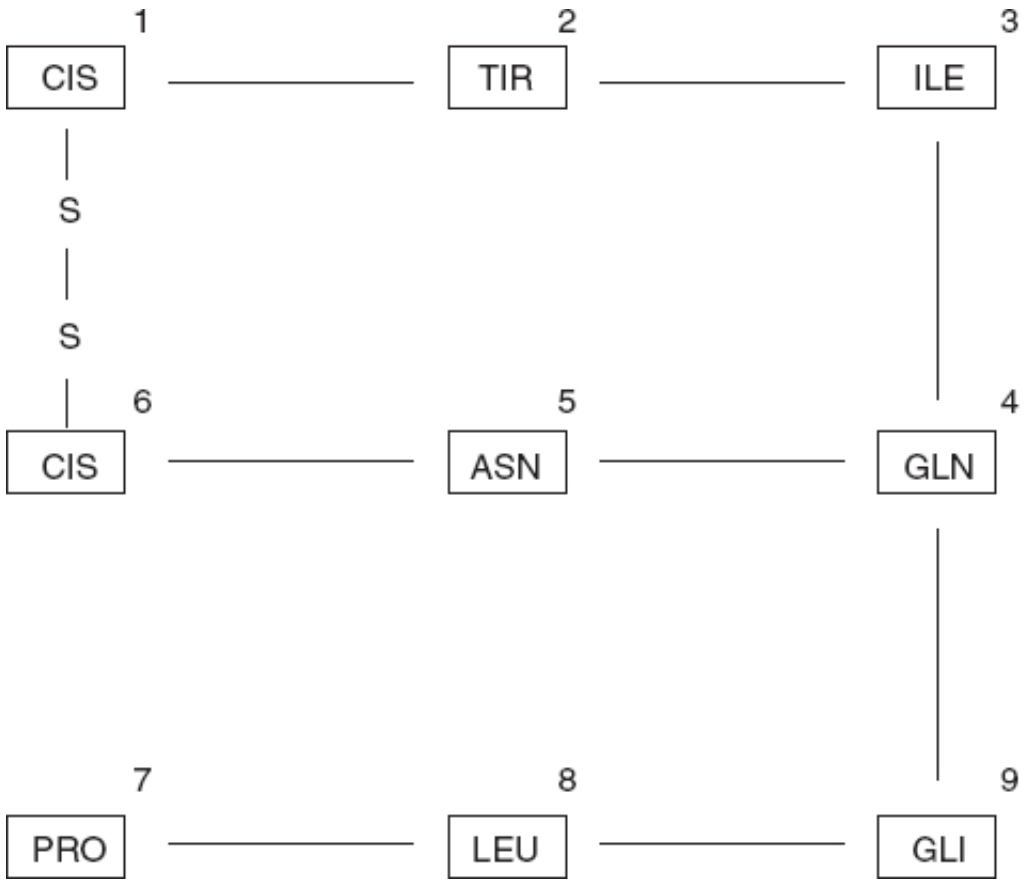
Farmacocinética

Os principais locais da expressão dos genes que sintetizam a ocitocina são os neurônios magnocelulares localizados nos núcleos paraventricular e supraóptico hipotalâmicos. As células destes núcleos produzem pró-hormônios, que darão origem ao hormônio peptídio e sua neurofisina, sendo esta última substância uma proteína carreadora que se mantém ligada ao peptídio eletrostaticamente.

O hormônio e sua neurofisina são transportados em forma de vesículas através do axônio e armazenados sob a forma de grânulos, nas terminações nervosas na hipófise posterior, de onde são liberados para a corrente sanguínea. A ocitocina também é liberada no sistema nervoso central (SNC) por meio de neurônios parvocelulares, localizados no núcleo paraventricular e em outras regiões do cérebro. Sendo assim, a ocitocina possui ação periférica (amamentação e parto) e central, onde atua como neurotransmissor ou neuromodulador em diversos processos (comportamento maternal e sexual, ingestão de comida, resposta ao estresse). As funções dos neurônios são controladas diretamente por neurotransmissores colinérgicos, noradrenérgicos ou por neuropeptídios, e a acetilcolina libera a ocitocina e a epinefrina inibe este efeito. A ocitocina também é sintetizada no útero, placenta, âmnio, corpo lúteo, testículos, coração e vasos sanguíneos.



■ **Figura 31.1** Estrutura química da ocitocina.



■ **Figura 31.2** Arranjo dos aminoácidos na molécula de ocitocina.

O estímulo primário para a liberação da ocitocina é a distensão mecânica da cérvice e da vagina provocada pela insinuação das bolsas, do feto ou pelo estímulo na glândula mamária; isso provoca um aumento na frequência de disparo de neurônios sensoriais localizados na medula espinal, que leva essa informação sensorial até o hipotálamo através das vias somatossensoriais. Os impulsos são transmitidos por nervos aferentes que conduzem o reflexo para os corpos neuronais, levando à despolarização da membrana nervosa, que se propaga para a parte terminal do axônio; o influxo de cálcio promove a fusão dos grânulos e exocitose dos conteúdos granulares, e então a ocitocina e sua neurofisina são liberadas para a circulação, sendo encontradas sob a forma livre ou ligadas a proteínas plasmáticas.

A ocitocina livre se liga a receptores específicos (ROT) localizados no miométrio, que se formam induzidos pelos estrógenos, amplificando a intensidade e a frequência das contrações uterinas. O hormônio atua ainda nas células mioepiteliais da glândula mamária, promovendo a ejeção do leite; está envolvido também com a luteólise e a progressão dos espermatozoides no genital feminino. Além da musculatura do miométrio e da glândula mamária, os ROT também estão presentes nas células endoteliais, nos rins e no coração.

O sistema central ocitocinérgico influencia também outras áreas do cérebro que estão envolvidas com o controle cardiovascular atuando em receptores, que podem modular a pressão arterial e outros parâmetros cardiovasculares. Há também a ação da ocitocina nos rins. Tanto a vasopressina quanto a ocitocina promovem a natriurese por meio de suas ações em receptores específicos encontrados nas células tubulares renais. Também é produzida em vasos sanguíneos grandes, controlando o tônus vascular.

A depuração da ocitocina é renal e hepática, e apenas uma pequena fração é excretada inalterada na urina. A meia-vida da ocitocina varia de 5 a 20 min.

Mecanismo de ação

A ação da ocitocina na musculatura uterina é bastante complexa; entretanto, parece que este hormônio atua em dois tipos de receptores, os quais apresentam-se em níveis baixos até o final da gestação, quando, então, aumentam drasticamente. O primeiro tipo de receptor uterino ao qual a ocitocina se liga impede o bloqueio dos canais de cálcio, permitindo a entrada de cálcio extracelular para o meio intracelular, e o segundo receptor favorece a produção do inositol 3,4,5 trifosfato (IP_3), que libera o cálcio do retículo sarcoplasmático. A ocupação de ambos receptores pela ocitocina aumenta o nível citosólico de cálcio, levando à contração uterina. As contrações induzidas pela ocitocina são rítmicas e coordenadas. O mecanismo exato da coordenação das células da musculatura lisa uterina, embora não conhecido, parece envolver a propagação de algum sinal para a célula enviado por um marca-passo localizado em outras células do miométrio, provavelmente por comunicação célula a célula através das junções GAP. Além do estímulo direto das contrações, parece que a ocitocina também causa a liberação de determinadas prostaglandinas do útero ligadas à liberação de IP_3.

As células da musculatura lisa uterina em estado de relaxamento são alongadas e contêm filamentos de actina e miosina. A contração ocorre quando os filamentos de actina deslizam sobre os filamentos de miosina, reduzindo o tamanho da célula. A contração da célula miometrial acontece quando a enzima chamada quinase da miosina de cadeia leve (MLCK, *myosin light-chain kinase*), ativada pelo complexo cálcio-calmodulina, incorpora um átomo de fósforo à miosina, processo esse chamado de fosforilação, resultando em um sítio específico para que esta se ligue à actina. Essa união miosina-actina provoca um encurvamento de 45°, fazendo com que a actina deslize sobre o filamento de miosina, resultando em contração uterina. Posteriormente, o trifosfato de adenosina se liga à miosina, desfazendo o encurvamento e assim restabelecendo sua posição original. O relaxamento acontecerá quando a fosforilação da miosina pela MLCK cessar e a desfosforilação pela fosfatase da miosina de cadeia leve (MLCP, *myosin light-chain phosphatase*) ocorrer. Fica claro que a taxa de fosforilação da MLCK é crucial para o controle da contratilidade uterina.

A fosforilação da miosina depende da concentração de cálcio no citosol das células miometriais. No relaxamento, o nível de cálcio no citosol é baixo, enquanto no retículo sarcoplasmático da célula é alto. Para que ocorra a contração, é necessário que o cálcio saia do retículo sarcoplasmático, ligando-se à calmodulina, sendo transportado para o citosol; portanto, é o nível de cálcio citosólico que controla o início, a força e a duração da contração uterina. Por sua vez, a concentração de cálcio citosólico é controlada pela velocidade com que este íon adentra o citosol da célula e com que é liberado do retículo sarcoplasmático, bem como pela velocidade em

que é removido do citosol. O cálcio externo pode entrar na célula pelos canais de cálcio, por variação do potencial de membrana e pela ligação de um agonista ao receptor do canal de cálcio, impedindo, assim, o seu fechamento. O cálcio pode também ser liberado do retículo sarcoplasmático em resposta ao IP_3.

Usos e posologia

Para induzir ou aumentar as contrações da musculatura lisa uterina, o medicamento de escolha é a ocitocina. Sua administração pode ser feita por qualquer via parenteral; entretanto, a resposta é melhor quando administrada por infusão intravenosa (IV). Por outro lado, a administração pela via oral não é efetiva.

O uso da ocitocina é indicado nos casos de hipotonia ou atonia uterina. Como depende de receptores para a sua atuação (conforme comentado anteriormente), seu uso fica limitado, e a resposta mais intensa ocorrerá até 24 h do início do parto, diminuindo drasticamente depois desse período.

A dose administrada deve ser baixa, independentemente da via de administração, podendo ser repetida após 30 min. Doses elevadas ou frequentes podem levar a espasmo uterino, hipertonia, asfixia e morte fetal; ruptura uterina, náuseas e vômitos. Pode ainda, determinar efeitos sistêmicos como relaxamento da musculatura lisa vascular, promovendo vasodilatação e levando a redução da pressão sistólica e principalmente diastólica, além de taquicardia reflexa. Esse efeito é temporário, mas pode ser clinicamente significativo quando se faz administração da ocitocina em bólus; tais efeitos tendem a ser mais proeminentes na vigência de anestesia geral.

A ocitocina não deve ser utilizada para facilitar o parto se este puder ocorrer normalmente. O uso deste medicamento é contraindicado nos casos de hipertonia uterina, obstrução da via fetal, inércia uterina, resultante da administração prolongada de ocitocina, toxemia e doença cardiovascular.

A ocitocina é apresentada, comercialmente, sob a forma de ampolas de 1 mℓ contendo 3 UI/mℓ ou 5 UI/mℓ ou *spray* nasal (Syntocinon®), uso humano, e em frasco-ampola contendo 10 UI/mℓ, uso veterinário.

A **carbetocina** é um análogo sintético da ocitocina utilizada para estimular as contrações uterinas e facilitar o parto, promover a involução uterina pós-parto, auxiliar na expulsão dos anexos fetais e ativar a descida do leite em casos de agalactia. Pode ser utilizada pelas vias intravenosa lenta, intramuscular e subcutânea; sua absorção e eliminação são semelhantes às da ocitocina. Um miligrama de carbetocina corresponde a 50 UI de ocitocina; é encontrada na forma injetável contendo 100 µg/mℓ. O período mínimo de atuação é de 5 h. Devido à longa duração do seu efeito, se ocorrer distocia em fêmeas multíparas durante o trabalho de parto, pode favorecer a ocorrência de ruptura uterina ou de períneo; portanto, o medicamento deve ser utilizado com acompanhamento do parto pelo médico-veterinário.

O Quadro 31.1 mostra os esquemas posológicos para administração de ocitocina em animais e o Quadro 31.2 mostra os esquemas posológicos para administração de carbetocina em animais.

Prostaglandinas

A formação e as funções dos diferentes tipos de prostaglandinas (PG) são amplamente discutidas no *Capítulo 19*. As PGs de interesse em obstetrícia são aquelas pertencentes às classes E e F (E_2 e F_2). A PGE se diferencia da PGF unicamente pela presença de um radical cetônico no carbono 9 da PGE, enquanto na PGF há um radical hidroxila na mesma posição.

A $PGF_{2\alpha}$ desempenha um papel importante no parto, não apenas por inibir a secreção de progesterona, mas também por atuar de forma direta, sensibilizando a fibra muscular uterina à ação da ocitocina e, provavelmente, diminuindo também o fluxo vascular na placenta. Portanto, substâncias inibidoras da ação das PGs irão promover o prolongamento da duração do parto. Outras PGs importantes em obstetrícia são a PGE_1 e a PGE_2, que têm ação moduladora na dilatação cervical para que, depois, a $PGF_{2\alpha}$ atue com sua ação contrátil.

QUADRO 31.1 Posologia da ocitocina em obstetrícia para animais domésticos.

Espécie animal	Dose (UI)	Vias de administração
Felina	2 a 3	SC, IM, IV

Canina	1 a 10*	SC, IM, IV
Ovina e caprina	2 a 5	SC, IM, IV
Suína	2 a 5	IM, IV
Bovina	10 a 30	IM, IV
Equina	10 a 30 ou bólus de 2,5 a 10	IM, IV

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea. *Atualmente, há preferência pelo uso em doses mais baixas, entre 1 e 5 UI.

QUADRO 31.2 Posologia da carbetocina para animais domésticos.

Espécie animal	Dose (mg/animal)	Vias de administração*
Ovina e caprina	0,035 a 0,07	IM, SC, IV
Bovina	0,175 a 0,35	IM, SC, IV
Equina	0,175	IM, SC, IV
Suína	0,1 a 0,2	IM, SC, IV
Canina	0,02 a 0,04	IM, SC, IV

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea. *A administração intravenosa deve ser lenta.

As PGs têm ainda ação luteolítica, diminuindo a produção de progesterona, e atuam também no sistema endócrino, mediando a liberação de diversos hormônios, a saber: hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônio do crescimento (GH), prolactina (PRL), hormônio luteinizante (LH) e hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH).

As PGs exógenas podem ser administradas pelas vias subcutânea, intramuscular ou *in situ*. As naturais são rapidamente inativadas, tendo meia-vida de 1 a 10 min; por isso, o uso dos análogos, com ação mais duradoura (12 a 24 h), é preferido. A resposta do útero a estas substâncias é dose-dependente e aumenta à medida que a gestação evolui.

As PGs exógenas e endógenas são degradadas em vários tecidos e órgãos que possuem enzimas específicas para sua inativação, como tecido adiposo, intestino, fígado, testículos, útero, baço, rins e principalmente pulmões.

As PGs E e F são catalisadas pela 15-PG desidrogenase (PGHD) para as formas inativas 15-ceto PGE ou 15-ceto PGF; estas são reduzidas a 15-ceto-13,14 di-hidro PG pela PG redutase (13-PGR). A 15-ceto-13,14 di-hidro PG, por processo de oxidação, é transformada em composto solúvel em água e eliminada na urina, ou pode, ainda, ser convertida em 13,14 di-hidro PG.

Mecanismo de ação

A ação das PGs é mediada por receptores específicos, localizados na membrana plasmática da célula-alvo. Existem 5 subtipos de receptores (DP, EP, FP, IP e TP), e cada um deles é específico para se ligar às diferentes PG: PGD_2, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, PGI_2 ou tromboxano (TXA_2). Para a PGE_2, há 4 subtipos de receptores (EP_1, EP_2, EP_3, EP_4), o que explica o efeito biológico heterogêneo da PGE_2 nos diferentes tecidos. Assim, a PGE ligada aos receptores EP_2 e EP_4 estimula a adenilciclase e a produção do cAMP, causando relaxamento uterino, enquanto as que se ligam ao receptor EP_3 inibem a adenilciclase, diminuindo o cAMP e facilitando, assim, a contração uterina. Quando as PGs se ligam aos receptores FP e EP_1, aumentam o fosfoinositol (IP_3) e a mobilização do cálcio, resultando em aumento do cálcio livre intracelular, levando à contração da musculatura lisa uterina.

Usos e posologia

As PGs são utilizadas para produzir luteólise, estimular as contrações uterinas e dilatar a cérvice. Seu uso está indicado para induzir abortamento ou parto; detecção de cio silencioso em bovinos; na piometra; retenção placentária; sincronização do estro (os usos das prostaglandinas são também abordados nos *Capítulos 20* e 28). O Quadro 31.3 apresenta a posologia de $PGF_{2\alpha}$, para cães e gatos, para induzir abortamentos e na piometra.

QUADRO 31.3 Posologia da prostaglandina PGF_{2a} para animais domésticos.

Espécie animal	Indicação	Posologia
Canina	Indução de abortamento	250 g/kg a cada 8 h, por 4 dias, SC ou IM ou 20 g/kg a cada 8 h, por 3 dias, SC ou IM ou 30 g/kg a cada 12 h, por 3 dias, SC ou IM
	Piometra (colo aberto)	10 a 50 g/kg a cada 24 h, por 4 a 5 dias, SC ou IM ou 20 g/kg, a cada 8 h, por 8 dias, SC ou IM ou 250 g/kg, a cada 24 h, por 5 dias, SC ou IM ou 150 g/kg, infusão intravaginal
Felina	Indução de abortamento (gestação > 30 dias)	após 33 dias de gestação: 2 mg por animal, a cada 24 h, por 5 dias, SC após 40 dias de gestação: 0,5 a 1 mg/kg, a cada 12 h, por dia, SC ou 0,05 a 0,25 mg, a cada 12 ou 24 h, por 2 a 5 dias, SC
	Piometra (colo aberto)	0,05 a 0,5 mg/kg a cada 12 ou 24 h, por 2 a 5 dias, SC ou 0,25 mg/kg a cada 12 h, por 5 dias, SC

IM: via intramuscular; SC: via subcutânea. $PGF_{2\alpha}$ pode ser associada a agonista dopaminérgico e antagonista de receptor de progesterona. No tratamento de piometra, o animal deve ser acompanhado por exames laboratorial e ultrassonográfico para avaliação das condições sistêmica e uterina. Não deve ser utilizada em piometra de colo fechado. Obs.: há vários protocolos para uso das prostaglandinas em cães e gatos.

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais provocados pelas prostaglandinas estão ligados à sua ação estimuladora na musculatura lisa de vários tecidos e órgãos, e incluem: náuseas, vômitos, diarreia, hipertonicidade uterina, alterações no sistema cardiovascular e pulmonar. Outros efeitos são observados, porém, com menor frequência, e estão relacionados com o uso de doses elevadas; são estes: sialorreia, dilatação pupilar e incoordenação motora.

Em cães e gatos, deve-se dar preferência à PGF_2, natural, pois os efeitos colaterais são menos intensos. Nestas espécies a DL50 é de aproximadamente 5 mg/kg. A aplicação IM pode causar isquemia passageira, com miosite grave.

Devido aos efeitos das PGs em outros órgãos (ver no *Capítulo 20*), não se deve utilizar essas substâncias em fêmeas que apresentem cardiopatias, alteração pulmonar e/ou renal; em piometras, utilizá-la com muita cautela, pelo risco de ruptura uterina.

Derivados do *ergot* (alcaloides do esporão do centeio)

Histórico

O efeito do esporão do centeio ingerido durante a gravidez foi reconhecido há mais de 2.500 anos. Muito antes de ser reconhecido pelos médicos, o esporão do centeio já era utilizado por parteiras, na Idade Média, as quais conheciam ervas que atuavam nas contrações uterinas, mais tarde identificadas como *ergot*, uma mistura de alcaloides produzida pelo fungo *Claviceps purpurea*, que crescia principalmente nos grãos do centeio. Os médicos só passaram a utilizar o *ergot* no século 19. O uso do *ergot*, em obstetrícia, aumentou depois da publicação, em 1808, de uma carta de John Stearns no Medical Repository of New York, na qual relatava as vantagens do *ergot*. Entretanto, em 1824, David Hasack mostrou os efeitos adversos da droga, que envolviam

ruptura uterina, asfixia e morte fetal; por isso, seu uso foi indicado apenas para o controle da hemorragias pós-parto.

No final do século 19 e início do século 20, o *ergot* foi objeto de muitas investigações farmacológicas, e descobriu-se que continha uma variedade de substâncias, mas estas apresentavam atividades biológicas diferentes. Os alcaloides ergotoxina e ergotamina apresentavam propriedades ocitócicas e tornaram-se os medicamentos de escolha para essa finalidade.

Em 1932, Chassar Moir descobriu a ergometrina, novo alcaloide do *ergot* solúvel em água, mas com os mesmos efeitos colaterais já conhecidos para os outros alcaloides isolados do *ergot*.

O primeiro estudo comparativo foi realizado por Dorothy Daley (1951), no qual observou que pacientes que recebiam o *ergot* apresentavam aproximadamente 40% menos risco de ocorrer hemorragia após o parto, fato comprovado posteriormente em estudos controlados.

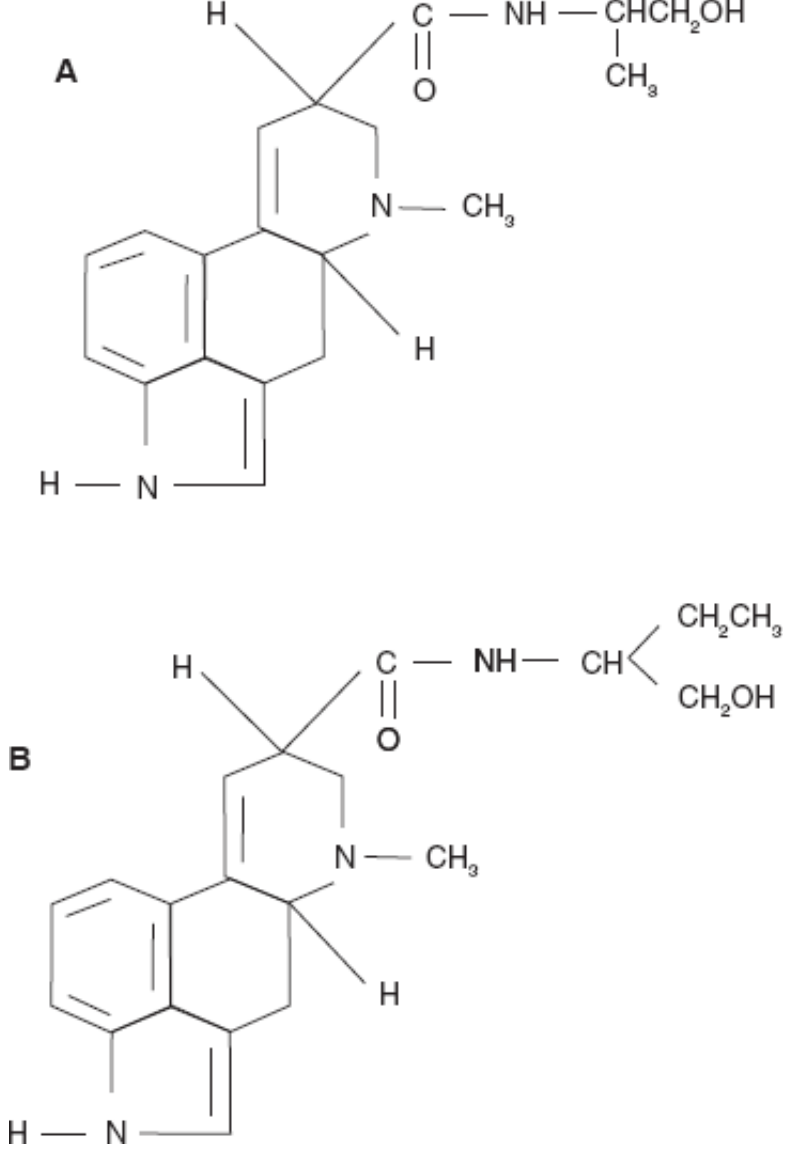
Estrutura química

Os alcaloides do *ergot* constituem uma família de substâncias com efeitos farmacológicos diversificados. São derivados do ácido lisérgico, estrutura comum a todos os alcaloides do *ergot*. Dividem-se em dois grupos: *alcaloides aminados,* porque, na reação de hidrólise, liberam o grupo amina; neste grupo estão incluídos vários compostos, entre eles a ergonovina e a metilergonovina, e *alcaloides do ergot com maior peso molecular,* que, à hidrólise, liberam aminoácidos. Os principais representantes deste grupo são a ergotamina, a ergotoxina (composta pela associação de 3 alcaloides: ergocristina, ergocornina e ergocriptina) e a bromocriptina. A Figura 31.3 mostra as estruturas químicas dos principais alcaloides do *ergot* utilizados em obstetrícia.

Farmacocinética

Existem vários derivados semissintéticos dos alcaloides do esporão, sendo muitos de grande interesse terapêutico; entretanto, para uso em obstetrícia e ginecologia são importantes os alcaloides aminados: **ergonovina** e **metilergovina,** porque têm maior potência uterotrópica e fraco efeito vasoconstritor, o que os difere do derivado aminoácido, a ergotamina.

Os derivados do *ergot*, diferentemente da ocitocina, provocam contração do útero como um todo. Seu efeito é dose-dependente; portanto, quanto maior a dose, maior a contração e maior também será o relaxamento subsequente, o que contraindica a sua utilização em doses elevadas.



■ **Figura 31.3** Estrutura química da ergonovina (A) e da metilergonovina (B).

A metilergonovina e a ergonovina são efetivas quando administradas pela via oral e também pelas vias subcutânea ou intramuscular. Se administradas por via oral têm absorção rápida, atingindo concentração máxima entre 60 e 90 min. São eliminadas mais rapidamente que a ergotamina e, portanto, menos tóxicas.

A biotransformação da metilergonovina e de todos os demais alcaloides do *ergot* ocorre no fígado, sendo seus metabólitos excretados na bile.

Mecanismo de ação

Os alcaloides do *ergot* são agonistas α_1-adrenérgicos e sua ação envolve também a interação com receptores uterinos da serotonina (5-HT). Estes atuam liberando IP_3 e mobilizando o cálcio do retículo sarcoplasmático, levando à contração da musculatura uterina (a descrição detalhada do mecanismo de ação dos alfa-adrenérgicos é apresentada no *Capítulo 7*).

Usos e posologia

Os alcaloides do esporão do centeio são substâncias utilizadas para promover a contração uterina; seu emprego, sempre em pequenas doses, é compatível no pós-parto, pós-abortamento, metrite, metrorragias, retenção de placenta.

Comercialmente, o maleato de ergonovina (Ergotrate®) é encontrado sob a forma de ampolas contendo 0,2 mg/mℓ ou comprimidos de 0,2 mg, e o maleato de metilergonovina (Methergin®), sob a forma de ampolas contendo 0,2 mg/mℓ ou drágeas de 0,125 mg.

O uso dos alcaloides do *ergot* deve ser realizado com bastante cuidado, pois pode causar ruptura uterina, na dependência da dose e das condições do útero; lacerações na cérvice, se esta não estiver totalmente dilatada; morte fetal por asfixia e, em doses elevadas, promove vômito, diarreia e alteração circulatória. O uso do medicamento é contraindicado na indução do parto, no primeiro e segundo estágios do parto, doença vascular, doença cardíaca, hipertensão, sepse, doença renal e hepática grave.

O Quadro 31.4 indica a dose e a via de administração do maleato de metilergonoviana para cães e gatos.

TOCOLÍTICOS

Os agentes tocolíticos são substâncias que inibem as contrações da musculatura lisa uterina e incluem os agonistas beta-adrenérgicos; bloqueadores dos canais de cálcio; antagonistas da ocitocina; anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e antagonistas intracelulares de cálcio.

A principal finalidade do uso de tocolíticos é a de prevenir a morbidade e a mortalidade associadas ao parto prematuro. Por outro lado, a realização deste objetivo ainda não foi demonstrada claramente para alguns medicamentos pertencentes a este grupo. Assim, embora muito utilizados, principalmente em humanos, a eficácia de alguns deles permanece controversa, já que em estudos realizados com alguns desses agentes, verificou-se que, de fato, tinham como principal consequência o prolongamento da gestação; no entanto, promoviam muitas vezes efeitos adversos para a mãe e o feto. Desta maneira, alguns desses medicamentos não podem ser considerados como opção terapêutica de primeira linha, pois, embora sejam efetivos, possuem efeitos colaterais potentes, como hiperglicemia, hipocalcemia, hipotensão, insuficiência cardíaca, arritmias, taquicardias, isquemia miocárdica e edema pulmonar. Portanto, devido ao risco de efeitos adversos e também frente a alguns estudos que mostram a ineficácia destes agentes, alguns autores acreditam que o uso de tocolíticos situa-se atualmente no limite estreito entre o benefício e o risco.

Agonistas beta-adrenérgicos

Em 1961, pela primeira vez, propôs-se o emprego da terapêutica medicamentosa com agonista beta-adrenérgico para inibição das contrações uterinas. Posteriormente, outros medicamentos foram empregados com a mesma finalidade, tais como sulfato de magnésio, etanol, bloqueadores do canal de cálcio, antiprostaglandinas, doadores de óxido nítrico e, mais recentemente, o antagonista da ocitocina (atosibana). No entanto, apenas dois desses medicamentos foram desenvolvidos para inibir o trabalho de parto prematuro – o cloridrato de ritodrina (agonista beta-adrenérgico) e a atosibana, um antagonista específico da ocitocina. Os outros foram adaptados para esse fim.

QUADRO 31.4 Posologia da metilergonovina em animais domésticos.

Espécie animal	Dose (mg/animal)	Vias de administração
Canina	0,05 a 0,2	Oral, SC, IM
Felina	0,05	Oral, SC, IM

IM: via intramuscular; SC: via subcutânea.

Os agonistas beta-adrenérgicos isoxsuprina, terbutalina, salbutamol e clembuterol atuam interrompendo o parto e prolongando a gestação por até 48 h.

São descritos 3 subtipos de receptores beta-adrenérgicos: β_1, β_2 e β_3. Os subtipos β_1 e β_2, quando estimulados, produzem ação tocolítica, mas também efeitos adversos. Assim, os receptores β_1-adrenérgicos, encontrados no coração, intestino delgado e tecido adiposo, quando estimulados produzem efeitos cronotrópico e inotrópico, enquanto os receptores β_2-adrenérgicos, presentes no útero, vasos sanguíneos e bronquíolos respondem com relaxamento, vasodilatação e bronquiodilatação. Os receptores β_3 atuam como relaxantes da musculatura lisa encontrada nos sistemas gastrintestinal, urinário, respiratório e no músculo liso vascular.

Os β-agonistas atuam ligando-se ao receptor, levando a ativação da enzima adenilciclase, que catalisa a reação ATP em cAMP. Este último, por sua vez, ativa a enzima proteinoquinase, responsável pela diminuição do cálcio intracelular. O mecanismo de ação destas substâncias é descrito com mais detalhes no *Capítulo 7*.

A utilização de agonista beta-adrenérgico frequentemente é acompanhada de efeitos colaterais maternos potencialmente graves, como taquicardia, hipotensão arterial, hipocalcemia e edema pulmonar agudo. Outros efeitos menos graves incluem: cefaleia, êmese, tremores, febre. Os β-agonistas atravessam a placenta e atuam também no feto, podendo causar taquicardia, hiperinsulinismo, hipoglicemia, hipocalcemia e hipotensão arterial, mas mesmo assim, são utilizados para inibir as contrações da musculatura lisa uterina e manter a gestação, principalmente em seres humanos.

O Quadro 31.5 mostra posologia de alguns agonistas beta-adrenérgicos usados como tocolíticos.

A isoxsuprina (Inibina®) é um agonista β_2-adrenérgico utilizado em medicina humana e veterinária como vasodilatador e relaxante da musculatura lisa uterina. É empregado como vasodilatador e relaxante uterino em éguas, e como relaxante uterino em vacas, porcas, ovelhas e cabras.

A isoxsuprina é absorvida e distribuída rapidamente; após a administração oral, níveis séricos são obtidos entre 20 e 60 min em cães, 20 a 180 min em seres humanos e após 8 h em equinos. Por via intramuscular, a concentração sérica se eleva rapidamente, sendo de 12 a 30 min em seres humanos. A excreção da isoxsuprina nos animais é rápida, sendo 70 a 80% excretados principalmente pela urina, nas primeiras 24 h após o tratamento.

QUADRO 31.5 Posologia dos tocolíticos para animais domésticos.

	Isoxsuprina	Clembuterol
Espécie animal	Dose/vias de administração (mℓ/animal)	Dose/vias de administração (µg/animal)
Equina	5 a 10/IM	300/IM
Bovina	5 a 10/IM	300/IM
Ovina	1 a 2/IM	100/IM
Suína	1 a 4/IM	150/IM
Canina	0,2 a 1/IM, SC	–
Felina	0,1/IM, SC	–

IM: via intramuscular; SC: via subcutânea.

A atividade farmacodinâmica da isoxsuprina foi testada em seres humanos e em animais. O efeito farmacológico relevante foi no sistema cardiovascular, seguido pelos efeitos de relaxamento uterino e vasodilatação nas extremidades. Os cães são mais sensíveis aos efeitos cardiovasculares do que o homem, e a administração oral mostrou menor toxicidade nos testes realizados. Não deve ser administrada quando tiver ocorrido hemorragia arterial recente, insuficiência cardíaca congestiva, anemia, descolamento prematuro de placenta ou após o parto. É encontrada sob a forma de cloridrato de isoxsuprina em comprimidos de 10 mg e na forma injetável de 10 mg/2 mℓ solução.

A dose da terbutalina para cães e gatos na forma injetável é de 0,01 mg/kg cada 6 h. Os efeitos colaterais incluem arritmias cardiovasculares, edema pulmonar e hipopotassemia. As doses devem ser administradas com cuidado e o animal monitorado para avaliar os efeitos cardiovasculares.

Inibidores da síntese de prostaglandinas

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são medicamentos que inibem a síntese de PG, as quais, como visto anteriormente, são importantes mediadores da contração uterina; portanto, a inibição destas acarretará

efeito tocolítico. Entretanto, devido aos efeitos adversos que podem causar à mãe e principalmente ao feto, seu uso como tocolítico é restrito em seres humanos e deve ser evitado em animais, por serem estes mais sensíveis.

A indometacina (Indocid®), um antagonista não seletivo da ciclo-oxigenase (COX), é considerada medicamento de referência por apresentar menor índice de efeitos adversos maternos. Essas substâncias atravessam a placenta e sua meia-vida é mais longa na circulação fetal do que na materna; por isso, os efeitos adversos são mais intensos no feto.

Entre os principais efeitos colaterais produzidos por estas substâncias citam-se: vômito, depressão da medula óssea e alterações gastrintestinais. No feto, pode produzir fechamento prematuro do ducto arterioso, hipertensão pulmonar, alteração renal e coagulopatia (o mecanismo de ação destas substâncias está detalhadamente descrito no *Capítulo 21*).

Bloqueadores dos canais de cálcio

Os principais bloqueadores dos canais de cálcio pertencem a três grupos químicos: fenilalquilaminas, di-hidropiridinas e benzotiazepinas. Essas substâncias têm em comum a propriedade de inibir o fluxo do íon cálcio na membrana celular, por bloqueio competitivo. Esses agentes atuam no interior da membrana celular e ligam-se de forma mais intensa às membranas despolarizadas. Há vários tipos de canais de cálcio, sendo os mais importantes, do ponto de vista das implicações terapêuticas, os dependentes da voltagem, dos quais os mais estudados são: L, T, N e PQ.* Dentre esses, os canais do tipo L serão os considerados neste capítulo, pois o seu bloqueio produz relaxamento da musculatura lisa de vários tecidos, inclusive o uterino. Esses canais de cálcio são encontrados na musculatura lisa dos vasos sanguíneos, nos brônquios, no estômago e no intestino, no sistema geniturinário, no útero, no pâncreas, na hipófise, nas adrenais, nas glândulas salivares, nas plaquetas e no tecido lacrimal. Quando utilizados como tocolítico, promovem também efeito vasodilatador em vários órgãos e tecidos; efeito inotrópico negativo sobre o músculo cardíaco e efeito cronotrópico, batmotrópico ou dromotrópico negativo sobre o tecido nodal.

A biodisponibilidade dos antagonistas do cálcio depende do metabolismo de que são alvo quando de sua passagem através da parede intestinal e pelo fígado. Todos são biotransformados no fígado por oxidação e transformados em metabólitos menos ativos. Apesar de a absorção oral desses medicamentos ser boa, a biodisponibilidade de alguns deixa muito a desejar.

Os principais efeitos colaterais incluem constipação intestinal, edema, cefaleia, náuseas, tonturas, dispneia. São cardiodepressores, causam hipotensão e bradicardia (efeitos observados principalmente quando do uso do verapamil e diltiazem). As di-hidropiridinas, por outro lado, causam taquicardia e cefaleia. Estudos em animais sugerem que esses medicamentos reduzem o fluxo sanguíneo uterino e a oxigenação fetal.

Os bloqueadores dos canais de cálcio não devem ser utilizados associados aos betabloqueadores, porque estes potencializam os efeitos indesejáveis, sobretudo a hipotensão.

Antagonistas da ocitocina

Os antagonistas da ocitocina são peptídios sintéticos. Ao contrário dos agonistas beta-adrenérgicos, a especificidade pelos receptores de ocitocina faz com que apresentem maior segurança clínica, com menos efeitos colaterais do que os agonistas beta-adrenérgicos. Como produzem poucos efeitos adversos materno-fetais, são os tocolíticos de primeira escolha para inibir o parto prematuro.

Os peptídios antagonistas da ocitocina atuam por competição pelos receptores de ocitocina, encontrados na membrana plasmática das células miometriais, inibindo o segundo mensageiro responsável pelo aumento do cálcio livre intracelular, impedindo, dessa maneira, a contração. Simultaneamente, ocorre, também, a inibição da liberação de PG, mediada pela ocitocina. A inibição da contratilidade uterina é dose-dependente.

A **atosibana** (Tratocile®) é um nonapeptídio análogo da ocitocina (Figura 31.4) que tem grande afinidade pelos receptores da ocitocina e menor afinidade pelos receptores da vasopressina.

Em seres humanos, esse medicamento é administrado por via intravenosa em etapas sucessivas: bólus inicial de 6,75 mg seguido de uma infusão de 3 h a 300 μg/min e, posteriormente, redução para 100 μg/min, durante, no máximo, 45 h. Este ciclo pode ser repetido por mais 3 vezes, se necessário. A concentração máxima

é alcançada 1 h após a infusão, e a inibição das contrações uterinas ocorre dentro de 2 h após o início da aplicação da infusão. A concentração plasmática diminui rapidamente, com uma vida média entre 0,21 e 1,7 h. A atosibana atravessa a barreira placentária e atinge o feto. Os metabólitos são eliminados na urina, no leite e nas fezes.

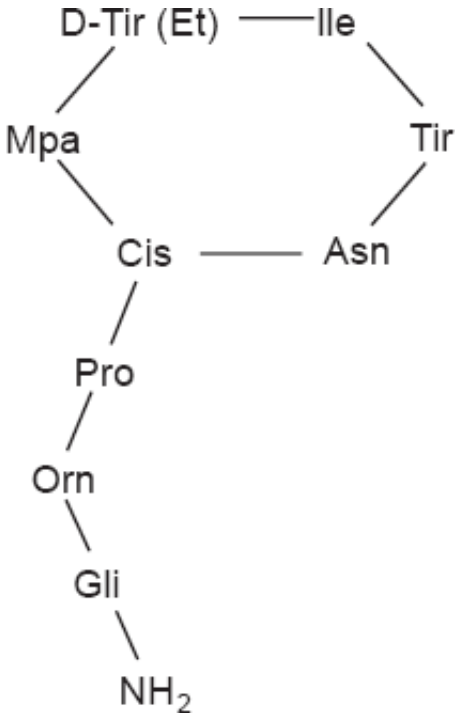
As reações adversas produzidas pela atosibana, em seres humanos, são náuseas, cefaleia, taquicardia, hipotensão e hiperglicemia; com menor frequência têm sido descritas hemorragia e atonia uterina. Não há, ainda, dados sobre o uso clínico desse antagonista da ocitocina para retardar o parto em animais.

O barusiban é um antagonista da ocitocina de longa duração e potência mais elevada que a atosibana, desenvolvido para evitar o trabalho de parto prematuro. Atualmente, está sendo submetido a ensaios clínicos.

Sulfato de magnésio

A ação miorrelaxante do sulfato de magnésio foi demonstrada primeiramente *in vitro*. Em seres humanos, a concentração de sulfato de magnésio necessária para inibir a atividade miometrial é similar à concentração sérica associada à toxicidade materna. O mecanismo de ação do sulfato de magnésio na detenção das contrações uterinas prematuras consiste na inibição da entrada de cálcio nas células miometriais, devido aos altos níveis de magnésio extracelular (antagonista competitivo). A elevação da concentração do magnésio inibe a secreção hormonal da glândula paratireoide e reduz a reabsorção renal de cálcio, resultando em hipocalcemia e hipercalciúria. Pode atuar também nos canais de cálcio. Todos esses mecanismos reduzem os níveis de cálcio intracelular e impedem a ativação do complexo actina-miosina. Em humanos, parece que retarda o parto por 24 a 48 h, embora poucos estudos tenham testado adequadamente sua eficácia no trabalho de parto prematuro. É excretado totalmente pelos rins, sendo uma parte reabsorvida nos túbulos em proporção inversa à sua concentração sérica.

Os principais efeitos colaterais são: náuseas, depressão respiratória, falência cardíaca, edema pulmonar, tetania, hipotensão, paralisia muscular. O sulfato de magnésio atravessa a placenta e se distribui no líquido amniótico e compartimentos fetal, sendo observadas hemorragia intraventricular e morte em fetos humanos, além de letargia, hipotonia e impactação fecal. Hipocalcemia e depressão respiratória são efeitos adversos mais raros, mas podem ocorrer na dependência da dose utilizada.



■ **Figura 31.4** Estrutura química da atosibana.

Etanol

Até o momento, ainda não está suficientemente esclarecido o mecanismo de ação tocolítica do etanol. Sugere-

se que esta substância iniba a liberação de ocitocina e, além disto, estimule receptores beta-adrenérgicos, aumentando a concentração de cAMP.

Os efeitos colateriais observados na mãe, quando da administração do etanol, são taquicardia, sonolência, desidratação e acidose. No feto pode produzir acentuada depressão do SNC.

BIBLIOGRAFIA

Al-Eknah, M.M.; Homeida, A.M. A review of some aspects of the pharmacology of oxytocin in domestic animals. Vet. Res. Com., v. 15, p. 45-55, 1991.

Andersen, L.F.; Lyndrup, J.; Akerlund, M. Oxitocin receptor blockade: a new principle in the treatment of preterm labor? Am J Perinatol, v. 6, p. 196-99, 1989.

Arthur, G.H.; Noakes, D.E.; Pearson, H. Veterinary reproduction and obstetrics. 6 ed. London, Baillière Tindall, 1983, 641 p.

Berkman, N.D.; Thorp, J.M.; Lohr, K.N.; Carey, T.S.; Hartmann, K.E.; Gavin, N.L.; Hasselblad, V.; Idicula, A.E. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: A review of the evidence. Am. J. Obstet. Gynecol., v. 188, n. 6, p. 1648-59, 2003.

Burke, T. Small reproduction and infertility. Philadelphia, Lea & Febiger, 1986, 408 p.

Chastain, C.B.; Ganjam, V.K. Clinical endocrinology of campanion animals. Philadelphia, Lea & Febiger, 1986, p. 46-47.

Christiansen, J. Reproduction in the dog and cat. Baillière Tindall, 1984, 309 p.

Concannon, P.W.; Hansel, W. Prostaglandin F_2 induced luteolysis, hypothermia, and abortions in beagle bitches. Prostaglandins, v. 13, p. 533-42, 1977.

Davidson, A.P.; Feldman, E.D.; Nelson, R.W. Treatment of feline pyometra in cats, using prostaglandins F_2: 21 cases (1982-1990). American Veterinary Medicine Association, v. 200, p. 125, 1992.

Derivaux, J.; Ectors, F. Fisiopatologia de la gestacion y obstetricia veterinaria. España, Acribia S.A., sd, 275 p.

Devost, D.; Girotti, M.; Carrier M.E.; Russo, C.; Zingg, H.H. Oxytocin induces dephosphorylation of eukaryotic elongation factor 2 in human myometrial cells. Endocrinology, v. 146, n. 5, p. 2265-2270, 2005.

Dickson, W.M. Endocrinology, reproduction and lactation. In: Swenson, M.J. Dukes' physiology of domestic animals. 10 ed., Melvin J. Wenson editor, 1984, p. 761-797.

Drazner, F.H. Small animal endocrinology. Churchill Livingstone Inc., 1987, 508 p.

du Vigneaud, V.; Lausler, C.; Popernone, E. A. Enzymatic cleavage of glycinamide from vasopressin and proposed structure for this pressor-antidiuretic hormone of the posterior pituitary. Journal of the American Chemical Society, v. 75, p. 4880-4881, 1953.

Feldman, E.C.; Nelson, R.W. Canine and feline endocrinology and reproduction. Philadelphia, WB Saunders, 1987, p. 1-28.

Flint, A.P.F.; Sheldrick, E.L.; McCann, T.J. Jones, D.S. C. Luteal oxytocin characteristics and control of synchronous episodes of oxytocin and PGF2 secretion at luteolysis in ruminants. Domestic Animal Endocrinology. v. 7, n. 2, p. 111-24, 1990.

Fuchs, A.R.; Helmer, H.; Chang, S.M.; Fields, M.J. Concentration of oxytocin receptors in the placental and fetal membranes of cows during pregnancy and labour. Journal of Reproduction and Fertility, v. 96, n. 2, p. 775-83, 1992.

Gilbert, R.O. Diagnosis and treatment of pyometra in bitches and queens. The Compendium Continuing Education, v. 14, n. 6, p. 777-84, 1992.

Gilbert, R.O.; Schwark,W.S. Pharmacologic considerations in the management of peripartum conditions in the cow. Vet. Clin. N. Am. Food Animal Practice, v. 8, n. 1, 1992.

Goodwin, T.M.; Paul, R.; Silver, H. The effect of oxitocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. Am. J. Obstet. Gynecol., v. 170, p. 474-78, 1994.

Hirst, J.J.; Parkington, H.C.; Young, R.; Palliser, H.K.; Peri, K.G.; Olson, D.M. Delay of preterm birth in sheep by THG113.31, a prostaglandin F2alfa receptor antagonist. American Journal of Obstetrics and Gynecology, v. 193, p. 256-266, 2005.

Kamm, O.; Aldrich, T.; Grote, I.; Rowe, L.; Buybee, E. (1928). The active principles of the posterior lobe of the pituitare gland. i. the demonstration of the presence of two active principles ii. the separation of the twom principles and their concentration in the form of potent solid preparations. Journal of the Americol Society, v. 50, n. 2, p. 573-601, 1928.

Lamming, G.E.; Mann, G.E. Control of endometrial oxytocin receptors and prostaglandin F2 production in cows by progesterone and oestradiol. J. Reproduction and Fertility. v. 103, p. 69-73, 1995.

Lamont, R.F. The development and introduction of antioxytocic tocolytics. International Journal of Obstetrics and Gynecology, v. 110, suppl. 20, p. 108-112, 2003.

Macintire, D.K. Emergencies of the female reproductive tract. V. Clin. N. Am. Small Animal Practice, v. 24, n. 6, p. 1173-87, 1994.

McAnulty, P.A.; Burns, L.M. evaluation of the maternal and neonatal effects of the oxytocin antagonist, atosibana, in a cros-fostering study in rats. Reproductive Toxicology, v. 19, p. 65-70, 2004.

McDonald, L.E.; Capen, C.C. Veterinary endocrinology and reproduction. 4 ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1989, p. 1-18.

Morrow, D.A. Current therapy in theriogenology. 2 ed. WB Saunders, 1986.

Mota-Rojas, D.; Martinez-Burnes, J.; Trujillo, M.E.; Lopez, A.; Rosales, A.M.; Ramirez, R.; Orozco, H.; Merino, A.; Alonso-Spilsbury, M. Uterine and fetal asphyxia monitoring in parturient sows treated with oxytocin. Anim. Reprod. Sci., v. 86, n. 1 a 2, p. 131-41, 2005.

Nostrand, S.D.; Galton, D.M.; Erb, H.N.; Bauman, D.E. Effects of daily exogenous oxytocin on lactation milk yield and composition. J. Dairy Science, v. 74, n. 7, p. 2119-127, 1991.

Palliser, H.K.; Hirst, J.J.; Ooi, G.T.; Rice, G.E.; Dellios, N.L.; Escalona, R.M.; Parkington, H.C.; Young, R. Prostaglandin E and F receptor expression and myometrial sensitivity at labor onset in the sheep. Biology of Reproduction, v. 72, p. 937-943, 2005.

Pressing, A.L. Pharmacologic control of swine reproduction. Vet Clin N Am. Food Animal Practice, v. 8, n. 3, p. 707-23, 1992.

Reichlin, S. Neuroendocrinology. In: Williams, R. H. Textbook of endocrinology. 7 ed. Philadelphia, WB Saunders, 1985, p. 492-567.

Romagnoli, S.E.; Cela, M.; Camillo, F. Use of prostaglandin F_2 for early pregnancy termination in the mismated bitch. The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v. 21, n. 3, p. 487-99, 1991.

Stubbs, T. Oxytocin for labor induction. Clin. Obstet. Gynecol., v. 43, n. 3, p. 489-94, 2000.

Sultatos, L.G. Mechanisms of drugs that affect uterine motility. Journal of Nurse-Midwifery, v. 42, n. 4, 1997.

Tsatsaris, V.; Cabrol, D.; Carbonne, B. Pharmacokinetics of tocolytic agents. Clinic Pharmacokinet., v. 43, n. 13, p. 833-844, 2004.

Van Breemen, C. Cellular mechanism regulating [Ca] smooth muscle. Annu. Rev. Physiol., v. 51, p. 315-29, 1989.

West, J.B. As bases fisiológicas da prática médica. 11 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S.A, 1989.

* L: refere-se a longa duração; T: indica transitoriedade; N: significa que não é de longa duração nem transitório; e P/Q: corresponde à sequência alfabética a partir do N (com a omissão do O).

SEÇÃO 10

Sistema Gastrintestinal

32

Medicamentos que Interferem nas Funções Gatrintestinais

Helenice de Souza Spinosa

INTRODUÇÃO

O sistema digestório é responsável por várias funções que vão desde preensão, mastigação, deglutição, maceração e decomposição do alimento até a degradação enzimática pelo organismo ou por microrganismos simbiontes, posterior absorção através do epitélio para dentro do organismo e, ainda, eliminação do material que não foi aproveitado. Embora os produtos de degradação enzimática sejam semelhantes, os processos digestivos variam bastante, quando se consideram as diferentes espécies animais. De fato, basta comparar o sistema digestório de um animal monogástrico com a complexidade do sistema digestório de um poligástrico ou, ainda, de um carnívoro com aquele de um herbívoro. Portanto, aspectos comparativos sobre fisiologia do sistema digestório das diferentes espécies animais são essenciais para o uso racional de medicamentos que interfiram nas funções gastrintestinais.

Vários são os processos envolvidos nas funções do sistema digestório, como motilidade, secreções glandulares e epiteliais, ação enzimática, absorção de nutrientes e eliminação de material não absorvido, respostas metabólicas e eletrofisiológicas, eventos hemodinâmicos e controle pelo sistema nervoso autônomo, bem como por hormônios que agem localmente.

Neste capítulo, serão abordados os medicamentos que modificam uma ou várias funções fisiológicas do sistema digestório dos animais domésticos.

ESTIMULANTES DO APETITE

São chamados também de orexígenos ou orexigênicos. A anorexia parcial ou completa muitas vezes acompanha várias enfermidades, ocorrendo em um momento em que o animal tem maior necessidade de nutrientes para repor o organismo debilitado. Nesta situação, o combate da inapetência tem importância terapêutica, porém quase sempre é desprezada. Há pelo menos dois mecanismos reguladores da ingestão de alimento: um a longo prazo, que regula os estoques de nutrientes, impedindo-os de tornarem-se muito baixos ou elevados; outro a curto prazo, responsável pela ingestão de alimento, regulando a fome. Esta resposta é mediada por núcleos presentes no hipotálamo ventromedial, onde se localiza o centro da saciedade, e pelo centro da fome localizado no hipotálamo lateral. Os mecanismos de controle do apetite focados principalmente nas funções hipotalâmicas regulam o aspecto metabólico da alimentação e os principais neurotransmissores envolvidos são a histamina e o ácido γ-aminobutírico (GABA). Há ainda outros sinalizadores do apetite que têm ação orexígena, como a grelina, produzida no estômago e no hipotálamo, bem como o neuropeptídio Y e o peptídio relacionado ao gene *agouti*, produzidos no hipotálamo. São exemplos de sinalizadores anorexígenos a

insulina e o glucagon produzidos pelo pâncreas, e a leptina produzida nos adipócitos e no estômago, dentre outros. Deve ser salientado, ainda, que a ingestão alimentar é controlada também por um conjunto de fatores cognitivos, emocionais que envolvem a recompensa, o que inclui as conexões com centros corticais superiores.

Vários agentes são utilizados como estimulantes do apetite, apesar de haver poucas evidências que comprovem sua ação.

Os primeiros medicamentos usados como orexígenos foram os **amargos** ou **tônicos amargos**. Este grupo era constituído por substâncias que apresentavam sabor amargo. Antigamente, acreditava-se que essas substâncias, ao entrarem em contato com as papilas gustativas da boca, estimulavam a produção de saliva e, assim, o efeito estimulante do apetite ocorria. Os amargos foram utilizados como estimulantes de apetite em bovinos e equinos com aparente sucesso, porém em cães e gatos não há estimulação do apetite porque esses animais evitam o sabor amargo. Deve ser mencionado, ainda, que uma das formas naturais de estimular o apetite é oferecer alimentos altamente palatáveis, em pequena quantidade e com maior frequência; portanto, forrageiras tenras para os herbívoros e carne, de preferência crua e levemente aquecida, para os carnívoros.

Atualmente são usados como estimulantes do apetite:

- **Vitaminas do complexo B**: são importantes para a manutenção do apetite, além de participarem do metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras (ver *Capítulo 58*)
- **Esteroides anabolizantes**: aumentam a retenção do nitrogênio fornecido pela alimentação (ver *Capítulo 48*), contribuindo para a manutenção do apetite
- **Zinco**: acredita-se que este elemento seja necessário para a acuidade do paladar, uma vez que a inapetência é uma característica importante e precoce na deficiência de zinco (para detalhes ver *Capítulo 60*)
- **Anti-histamínicos H_1**: em particular a buclizina e a cipro-heptadina (que também bloqueia receptores da serotonina do tipo 2A – 5 HT_{2A}) são empregados como orexígenos. Tal efeito foi demostrado para estes anti-histamínicos e não para os demais, que, ao contrário, têm efeito anorexígeno. O mecanismo pelo qual estes agentes exercem o efeito estimulante do apetite ainda não foi esclarecido. Na espécie humana, observaram-se ganho de peso e aumento de crescimento em crianças expostas à cipro-heptadina, atribuídos a possível interferência na secreção do hormônio de crescimento. Em Medicina Veterinária a cipro-heptadina é recomendada para cães e gatos na dose de 0,2 a 0,5 mg/kg, por via oral, 10 a 20 min antes da alimentação
- **Benzodiazepínicos**: foi observado que a administração do elfazepam em bovinos e ovinos foi capaz de aumentar a ingestão de alimentos, sendo este efeito observado também com clordiazepóxido e diazepam em gatos. Em particular, a dose de diazepam para gatos, com estimulante do apetite, é 0,05 a 0,15 mg/kg, uma vez/dia, por via intravenosa, ou 1 mg/animal/dia, por via oral. Este efeito é atribuído à supressão do centro da saciedade localizado no hipotálamo ventromedial.

Algumas especialidades farmacêuticas empregadas como orexígenos são apresentadas no Quadro 32.1.

DEMULCENTES, PROTETORES DE MUCOSA, EMOLIENTES, ADSORVENTES E ADSTRINGENTES

Há controvérsia quanto ao emprego dos termos demulcente, protetor de mucosa e emoliente. Muitas vezes demulcente e protetor de mucosa são usados como sinônimos, referindo-se a medicamentos empregados para lubrificar, recobrir, proteger ou aliviar a irritação da mucosa do trato gastrintestinal. **Demulcentes** são substâncias de alto peso molecular cujos efeitos se fazem nas primeiras porções do sistema digestório (da boca até o estômago); enquanto **protetores de mucosa** são substâncias insolúveis e quimicamente inertes que atuam nas porções finais dele. O termo **emoliente** refere-se a substâncias gordurosas ou oleosas utilizadas em geral sobre a pele e, eventualmente, em membranas mucosas.

QUADRO 32.1 Estimulantes do apetite.

Grupo	Especialidades farmacêuticas
Esteroide anabolizante	

Boldenona	Boldefarm®,[V] Equi-Boost®,[V] Equifort®[V]
Anti-histamínicos	
Cipro-heptadina	Apevitin BC®,* Beritin BC®,* Periatin®
Buclizina	Apetil®,* Postafen®, Postavit®,* Carnabol®*

*Associação com outros princípios ativos. [V]Produto veterinário.

Dentre os demulcentes/protetores de mucosa com ação no sistema digestório tem-se: fitoterápicos, como as folhas de *Maytenus ilicifolia* e *M. aquifolia* (vulgarmente conhecida como espinheira-santa); ágar (obtida de algas); celulose e derivados; açúcares (sacarose, lactose, mel); e proteínas (gelatina, albumina).

Adsorventes são substâncias que, mediante forças eletrostáticas, atraem outras (adsorvato), fixando-as sobre sua superfície. O carvão ativado é o mais eficiente adsorvente conhecido; pode ser obtido a partir da queima controlada (com baixo teor de oxigênio) de madeiras de alta dureza a altas temperaturas (800 a 1.000°C), a fim de manter sua estrutura porosa, responsável pela sua grande área oferecida para adsorção (1 g pode oferecer uma área de adsorção de 100 m^2). O carvão é empregado em casos de intoxicação em que o animal ingeriu um agente tóxico e pretende-se impedir a absorção gastroentérica desse agente, fazendo com que este seja adsorvido pelo carvão e, assim, seja eliminado do organismo. Nesta situação faz-se uma preparação contendo 1 g de carvão para 3 a 5 mℓ de água; administra-se essa preparação, por via oral, considerando 1 a 3 g de carvão por quilo de peso corpóreo. O tratamento com carvão é limitado a 48 h devido ao risco de ocorrência de formação de concreções intestinais, levando a obstrução, desidratação e distúrbios eletrolíticos; caso seja necessário o uso por um período maior, há necessidade de uso concomitante de um catártico osmótico (ver adiante).

Há outros agentes empregados como adsorvente, porém são menos eficientes do que o carvão ativado, como, por exemplo, o trissilicato de magnésio, o caulim e a pectina.

O trissilicato de magnésio ($Mg_2O_8Si_3H_2O$ hidratado), além de adsorvente, apresenta também efeito antiácido estomacal.

O caulim é um minério composto de silicatos hidratados de alumínio, encontrado em alguns produtos veterinários associados a outros princípios ativos (Antidiarreico Vallée®, Kaopeck®) indicados para o tratamento da diarreia.

A pectina pode atuar como protetor de mucosa e adsorvente. É um polissacarídeo formado por monômeros de ácido galacturônico unidos entre si por ligações glicosídicas; compõe a parede celular de vegetais. As cascas ou polpa da laranja e de maçãs são empregadas para obtenção da pectina. Além do seu uso como medicamento, é empregada na indústria alimentícia como espessante e emulsificante devido a sua capacidade de formar um gel.

Adstringentes são substâncias que têm a capacidade de precipitar a camada superficial proteica das células, formando uma película protetora sobre esta superfície. Atualmente, são mais utilizados sobre a pele do que sobre membranas mucosas e, em particular, no intestino, são desaconselhados, pois podem formar uma película protetora sobre o microrganismo causador de diarreia, impedindo a atuação do antimicrobiano. São exemplos de adstringentes o ácido tânico (que se houver lesão da mucosa, pode ser absorvido e causar necrose hepática centrolobular) e íons metálicos como o zinco.

CARMINATIVOS, ANTIFISÉTICOS, ANTIFLATULENTOS E ANTIESPUMANTES

São medicamentos que facilitam a eliminação de gases contidos no sistema digestório ou dificultam a formação de espuma nos líquidos digestivos que aprisiona os gases no seu interior. Os medicamentos mais antigos usados com esta finalidade foram óleo de terebintina, gengibre em pó, anis, alguns anestésicos voláteis (clorofórmio, éter) e álcool; acreditava-se que estas substâncias facilitassem a eructação, promovendo uma leve irritação com vasodilatação e relaxamento do esfíncter do cárdia. Os efeitos obtidos com estas substâncias são

inconstantes e por isso foram substituídas pelos antiespumantes.

Os antiespumantes são medicamentos que, em pequenas quantidades, alteram a tensão superficial dos líquidos digestivos, impedindo a formação de bolhas ou rompendo as já formadas; assim, favorecem a eliminação de gases do sistema digestório por meio das eructações ou dos flatos. São usados com esta finalidade polímeros do silicone, que são compostos semi-inorgânicos cuja estrutura é formada de átomos de silício e de oxigênio, alternados com vários grupos orgânicos ligados ao átomo de silício. O silicone metilpolimerizado é um líquido translúcido, não volátil, quimicamente inerte, insípido e não tóxico. No Brasil é encontrada a dimeticona (ou simeticona) em várias especialidades farmacêuticas de uso para a espécie humana (Luftal®, Silidron®) e em veterinária (Panzinol®, Timpanol®, Ruminol® – associação com metilcelulose). Os produtos de uso veterinário têm concentração entre 2 e 5%, sendo administrados de 50 a 100 mℓ, dependendo da concentração.

Ainda, como antiespumante, é encontrado no mercado nacional o acetato de acetiltributil (Blo-Trol®), indicado para ruminantes.

Os antiespumantes são usados em Medicina Veterinária principalmente no combate do timpanismo espumoso dos bovinos. No processo normal de fermentação da celulose que ocorre no rúmen, há formação de gás, que é periodicamente eructado. No timpanismo espumoso o gás está aprisionado dentro de bolhas, não podendo ser liberado; assim, a passagem de sondas gástricas ou do uso de trocarte alivia a pressão sobre o diafragma e, consequentemente, a asfixia do animal. Nesta situação há necessidade do emprego do antiespumante, que pode ser administrado diretamente no rúmen, por meio da sonda ou do trocarte.

ANTIZIMÓTICOS OU ANTIFERMENTATIVOS

São medicamentos que previnem ou diminuem a fermentação excessiva da celulose que ocorre no rúmen (levando ao timpanismo dos ruminantes) ou no cólon (cólica timpânica dos equinos). Uma substância tradicionalmente usada com esta finalidade é a terebintina; os antimicrobianos administrados por via oral e ativos sobre a microbiota produtora de gás presente no sistema digestório também podem ser usados.

Em bovinos, 15 a 30 mℓ de terebintina (também chamada de óleo ou essência de terebintina) misturada em 300 a 600 mℓ de óleo de linhaça são administrados por sonda estomacal ou diretamente no rúmen, por meio do trocarte, tomando-se cuidado para que o líquido não seja introduzido na cavidade abdominal. Em ovinos e caprinos empregam-se 4 a 8 mℓ de terebintina em 60 a 300 mℓ de óleo de linhaça.

PRÓ-CINÉTICOS

São medicamentos que têm a capacidade de estimular, coordenar e restaurar a motilidade gástrica, pilórica e do intestino delgado.

Deve ser ressaltado que a regulação da motilidade do sistema digestório é complexa e ainda não totalmente esclarecida. Sabe-se que o controle da motilidade é feito pela interação dos sistemas miogênico, neural (sistema extrínseco – autônomo simpático e parassimpático – e intrínseco – gânglios com axônios eferentes para células musculares lisas e axônios sensoriais aferentes) e químico (vários hormônios e neurotransmissores), além de um quarto sistema constituído de células intersticiais que se acredita ter função de marca-passo. Nesse contexto, as possibilidades, em potencial, de modular farmacologicamente a motilidade do sistema digestório se ampliam bastante. Assim, várias substâncias químicas são capazes de imitar ou antagonizar os efeitos dos transmissores endógenos, modulando a motilidade do sistema digestório; as principais substâncias empregadas terapeuticamente envolvem efeitos colinérgicos muscarínicos, antidopaminérgicos e serotoninérgicos.

A metoclopramida é o principal medicamento usado como pró-cinético (ver adiante seu uso também como antiemético). Seu efeito estimulante sobre a motilidade gástrica é decorrente de sua atuação sobres vários tipos de receptores. O mais importante é o antagonismo do receptor da dopamina do tipo 2 (D_2). O efeito da dopamina sobre esses receptores do sistema digestório é a redução da pressão no esfíncter esofágico inferior e da motilidade gastrintestinal. O efeito pró-cinético da metoclopramida, além do bloqueio de receptores D_2 pré-sinápticos e pós-sinápticos, envolve a estimulação de receptores excitatórios pré-sinápticos da serotonina do tipo

4 (5-HT_4), liberação de acetilcolina de neurônios colinérgicos intrínsecos motores e antagonismo da inibição pré-sináptica de receptores muscarínicos, permitindo o aumento adicional da liberação de acetilcolina (Figura 32.1). Portanto, os efeitos gastrintestinais da metoclopramida incluem aumento do tônus e amplitude das contrações gástricas, contração do esfíncter esofágico inferior, relaxamento do esfíncter pilórico e aumento do peristaltismo do duodeno e jejuno. Desse modo, favorece o esvaziamento gástrico, previne ou reduz o refluxo gastresofágico e acelera o trânsito das primeiras porções do intestino; pouca alteração é observada na motilidade do colón. O Quadro 32.2 mostra a posologia da metoclopramida usada como pró-cinético.

A domperidona é também um antagonista dopaminérgico com propriedades pró-cinéticas semelhante às da metoclopramida, porém não apresenta atividade colinérgica. Tem menos efeitos centrais que a metoclopramida (ver adiante o seu uso como antiemético).

Outros agentes com atividade colinérgica muscarínica, atuando como agonista colinérgico de ação direta ou inibindo a enzima acetilcolinesterase, poderiam ser usados como pró-cinéticos. Entretanto este uso é limitado pelo fato de que a ação não se restringe ao sistema digestório. É o caso dos ésteres derivados da colina, betanecol e carbacol, e do anticolinesterásico neostigmina (para detalhes, ver *Capítulo 6*). O betanecol (linha humana: Liberan®) atua predominantemente em receptores muscarínicos, com alguma seletividade no sistema digestório e também na motilidade vesical. O carbacol (linha veterinária: Colentim®) atua tanto em receptores muscarínicos quanto nicotínicos, principalmente nos gânglios autônomos. A neostigmina tem efeito menos restrito ao sistema digestório do que o betanecol. Os efeitos adversos causados por esses agentes estão relacionados à estimulação parassimpática (broncoconstrição, sialorreia, cólicas abdominais, bradicardia e hipotensão).

A cisaprida foi usada como medicamento pró-cinético, sendo este efeito mediado por receptores serotoninérgicos, nos quais a ligação é feita em receptores inibitórios 5-HT_1 e 5-HT_3, e nos receptores excitatórios 5-HT_2 e 5-HT_4. O efeito excitatório era atribuído ao aumento da liberação de acetilcolina tanto nos terminais nervosos pós-ganglionares, como no plexo intramural (5-HT_4) e, ainda, a uma via não colinérgica (5-HT_2). A cisaprida foi retirada do comércio pelo fato de seu uso estar associado a arritmias cardíacas fatais em seres humanos; em animais não foram observados efeitos adversos com o uso da cisaprida, porém não existe produto veterinário disponível no mercado brasileiro.

QUADRO 32.2 Posologia da metoclopramida em diferentes espécies animais e especialidades farmacêuticas.

Espécie	Posologia	Especialidades farmacêuticas
Cão	Antiemético: 0,2 a 0,4 mg/kg, a cada 6 a 8 h, VO, SC e IM; 1 a 2 mg/kg/dia infusão contínua, IV	Pró-cinético: 0,2 a 0,4 mg/kg, VO, 3 vezes/dia, 30 min antes das refeições
Gato	Antiemético: 0,2 a 0,4 mg/kg, VO, SC, 3 a 4 vezes ao dia; 1 a 2 mg/kg/dia infusão contínua IV	Plasil®,[H] Eucil®, [H] Metoclosan®,[H] Emetin®,[V] Plavet®,[V] Vetol®[V]
Equinos	Pró-cinético: 0,25 mg/kg, SC, IV, 3 a 4 vezes ao dia; 0,6 mg/kg, a cada 4 h, VO	
Ruminantes	Pró-cinético: 0,3 mg/kg, SC, a cada 4 a 6 h	

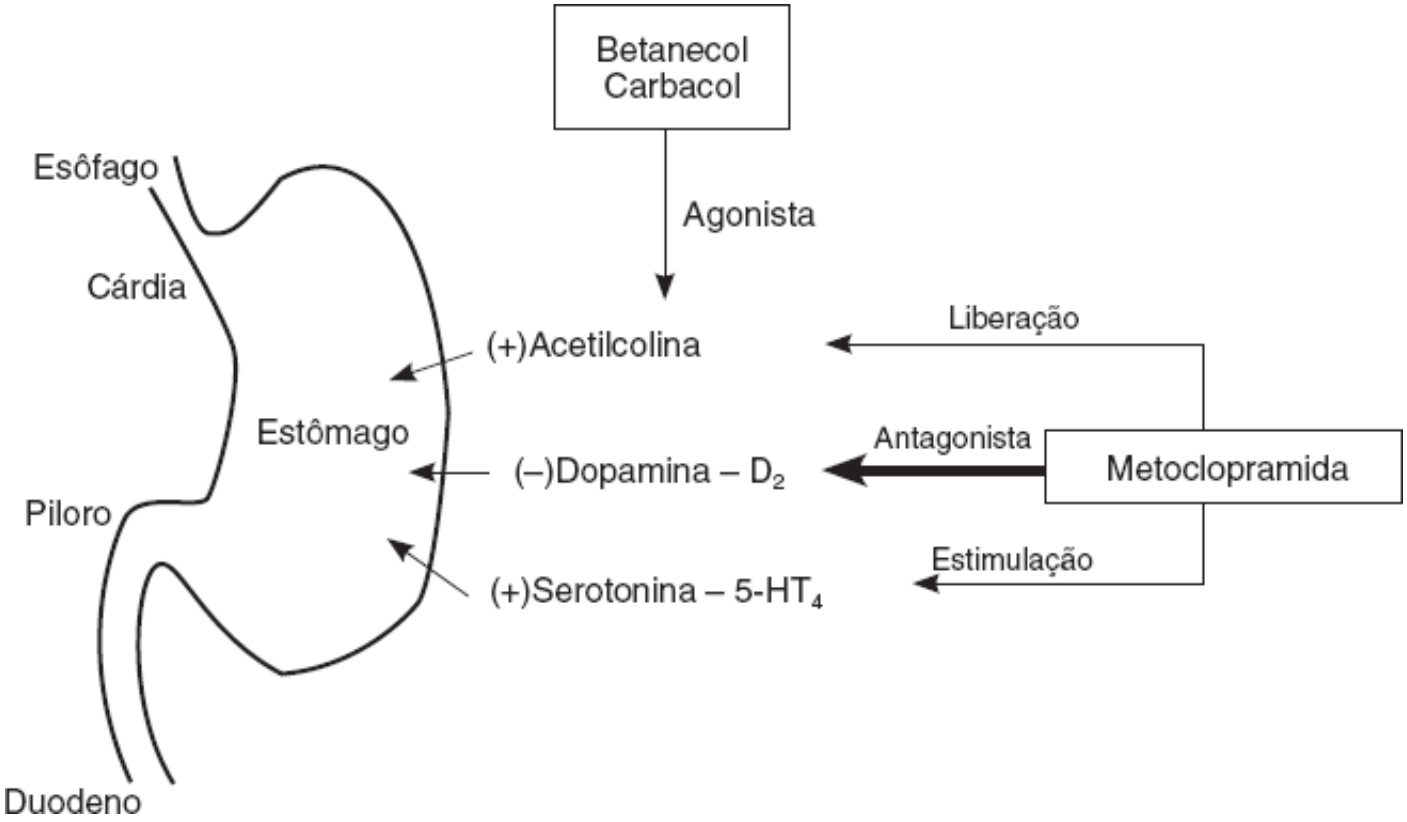
IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea; VO: via oral. [H]Linha humana; [V]Linha veterinária.

Os antibióticos macrolídios (eritromicina, azitromicina, claritromicina) também têm efeitos pró-cinéticos como os da motilina, um peptídio hormonal gastrintestinal, liberado por influência vagal quando da passagem da ingesta pelo duodeno.

ANTIÁCIDOS

São medicamentos que aumentam o pH gástrico, neutralizando o ácido clorídrico (HCl) liberado pelas células do estômago (células parietais). Em Medicina Humana este grupo de medicamentos é amplamente empregado

(automedicação), porém em Veterinária tem uso restrito, talvez pela dificuldade de diagnóstico da hiperacidez gástrica ou porque esta realmente seja bem mais comum na espécie humana. O principal uso dos antiácidos em Medicina Veterinária é no tratamento e na prevenção da acidose ruminal (também chamada de indigestão aguda por carboidratos em ruminantes, sobrecarga aguda por grãos, impactação ruminal aguda, sobrecarga ruminal, acidose láctica) provocada pela sobrecarga de grãos.



■ **Figura 32.1** Neurotransmissores envolvidos na motilidade do estômago e o local de ação de alguns medicamentos: (+) efeito excitatório e (–) efeito inibitório. A *seta* mais larga indica o efeito principal da metoclopramida como pró-cinético.

Os antiácidos podem ser divididos em 2 grupos: sistêmicos e não sistêmicos. Os antiácidos sistêmicos podem ser absorvidos no sistema digestório e exercer este efeito no organismo do animal, ao passo que aqueles não sistêmicos exercem seu efeito fundamentalmente no estômago.

O antiácido sistêmico mais utilizado é o **bicarbonato de sódio** ($NaHCO_3$), capaz de reagir com uma molécula de ácido clorídrico (HCl), formando cloreto de sódio (NaCl), água (H_2O) e gás carbônico (CO_2 – pode causar distensão abdominal e eructação com refluxo ácido):

$$NaHCO_3 + HCl \rightarrow NaCl + H_2O + CO_2$$

Dentre os antiácidos não sistêmicos, os mais utilizados são os sais de magnésio, cálcio e alumínio. São exemplos:

- **Hidróxido de magnésio** ($Mg(OH)_2$): uma molécula de $Mg(OH)_2$ reage com 2 moléculas de HCl, formando cloreto de magnésio ($MgCl_2$) e 2 moléculas de água:

$$Mg(OH)_2 + 2\ HCl \rightarrow MgCl_2 + 2\ H_2O$$

- **Óxido de magnésio** (MgO): é convertido em $Mg(OH)_2$ no organismo
- **Carbonato de magnésio** ($MgCO_3$): uma molécula de $MgCO_3$ reage com 2 moléculas de HCl, formando 1 molécula de cloreto de magnésio ($MgCl_2$), gás carbônico e água:

$$MgCO_3 + 2\ HCl \rightarrow MgCl_2 + CO_2 + H_2O$$

- **Carbonato de cálcio** ($CaCO_3$): uma molécula de $CaCO_3$ reage com 2 moléculas de HCl, formando cloreto de cálcio ($CaCl_2$), gás carbônico e água:

$$CaCO_3 + 2\ HCl \rightarrow CaCl_2 + CO_2 + H_2O$$

- **Hidróxido de alumínio** ($Al(OH)_3$): uma molécula de $Al(OH)_3$ reage com 3 moléculas de HCl, formando cloreto de alumínio ($AlCl_3$) e água:

$$Al(OH)_3 + 3\ HCl \rightarrow AlCl_3 + 3\ H_2O$$

Note que uma molécula de bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$) é capaz de neutralizar apenas uma molécula de ácido clorídrico (HCl), enquanto os sais de magnésio e de cálcio neutralizam 2 e o hidróxido de alumínio ($Al(OH)_3$) atua sobre 3 moléculas de HCl. Portanto, os sais de alumínio são antiácidos mais potentes.

Além da propriedade antiácida, alguns desses agentes apresentam características farmacológicas úteis. Assim, alguns sais de magnésio (trissilicato de magnésio) e de alumínio (hidróxido de alumínio) exercem também efeito demulcente e adsorvente. Os sais de magnésio têm ainda efeito laxante (ver mais adiante), e os de alumínio são constipantes; por isto é comum encontrar especialidades farmacêuticas que usam esta associação, visando minimizar estes efeitos colaterais.

Dentre os sais de cálcio, o mais usado como antiácido é o carbonato de cálcio, porém, atualmente, acredita-se que os íons Ca^{++} possam favorecer a liberação de HCl do estômago (via gastrina), tendo efeito oposto ao desejado. Além disso, o cloreto de cálcio ($CaCl_2$) formado pela neutralização do HCl, ao atingir a mucosa do intestino, pode novamente dar origem ao $CaCO_3$ e HCl, podendo este último exercer efeito lesivo agora sobre a mucosa intestinal. O uso prolongado de sais de cálcio como antiácido pode interferir na absorção de fosfatos, e, ainda, a formação de sabões de cálcio no intestino pode causar irritação da mucosa.

A administração prolongada de antiácidos contendo sais de alumínio também pode causar efeitos indesejáveis, uma vez que possuem efeito adstringente, interferem na absorção de fosfatos por meio da formação de fosfato de alumínio no intestino, levando a hipofosfatemia e hipofosfatúria, e, ainda, cerca de 17 a 31% de íons Al^{3+} podem ser absorvidos.

BLOQUEADORES DA SECREÇÃO DE ÁCIDO CLORÍDRICO OU DE SEUS EFEITOS

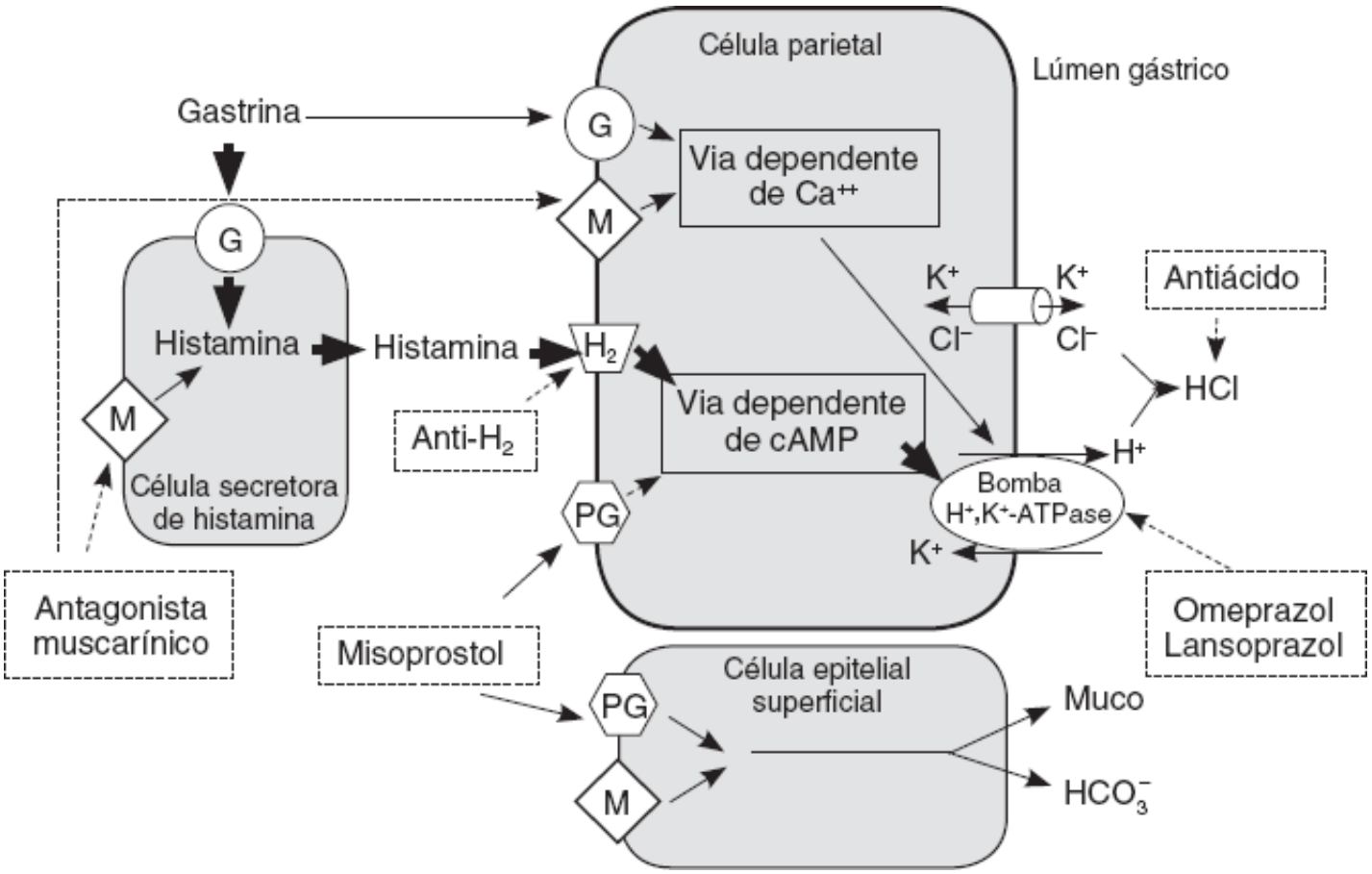
O uso destes agentes em Medicina Veterinária vem se ampliando, à medida que melhoram os métodos de diagnóstico das lesões gástricas.

Para compreensão do mecanismo de ação destes agentes é relevante considerar alguns mecanismos envolvidos na liberação de HCl pelas células parietais. O controle desta secreção é feito pela acetilcolina (via nervo vago), que atua em receptores muscarínicos, e pela gastrina, ambas promovendo a liberação de histamina (que atua em receptores do tipo H_2) e esta, de HCl. Este último exerce controle parcial de sua própria liberação, por meio de um mecanismo de retroalimentação negativo sobre a gastrina. A Figura 32.2 ilustra como se processa a regulação fisiológica da secreção de ácido clorídrico gástrico e os locais de atuação de alguns medicamentos.

São bloqueadores da secreção de HCl ou de seus efeitos:

- **Antagonistas muscarínicos do tipo M_1**: são exemplos desses agentes a pirenzepina e a telenzepina, contudo entraram em desuso pelo fato de reduzirem apenas em 40 a 50% a secreção gástrica basal de HCl e retardarem o esvaziamento gástrico, além de causarem efeitos colaterais típicos do bloqueio de receptores muscarínicos (boca seca, dificuldade visual, constipação intestinal)
- **Antagonistas histaminérgicos do tipo H_2**: cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina. A cimetidina foi o primeiro a ser introduzido em terapêutica, causando grande impacto sobre o tratamento da hipersecreção de HCl gástrico; porém, devido aos efeitos colaterais que ocorrem com o uso prolongado (efeito antiandrogênico e ginecomastia em homens), tem sido substituído pelos anti-histamínicos H_2 mais modernos, que diferem na potência e não na eficácia. Os anti-histamínicos H_2 são bem absorvidos por via oral e são eliminados

principalmente pela urina; cerca de 60% destes agentes podem ser excretados de forma inalterada por esta via. O Quadro 32.3 mostra a posologia destes agentes e as especialidades farmacêuticas



■ **Figura 32.2** Regulação fisiológica da secreção de ácido clorídrico (HCl) no estômago e locais de ação de alguns medicamentos. M: receptor colinérgico muscarínico; PG: receptor de prostaglandina; H_2: receptor da histamina do tipo H_2; G: receptor de gastrina; as *setas* tracejadas indicam antagonismo ou neutralização, as *setas* mais largas indicam a via preferencial.

- **Inibidor da bomba gástrica de HCl** (inibidor da bomba de prótons): omeprazol (linha humana: Gaspiren®, Loprazol®, Losec®, Ulconar®; linha veterinária: Equiprazol®, Petprazol®) e lansoprazol (Diprox®, Lanzol®, Ogastro®, Prazol®). Estes agentes bloqueiam reversivelmente uma bomba localizada na membrana das células parietais responsáveis pela secreção de HCl, chamada H^+, K^+-ATPase; esta bomba troca íons H^+ por K^+ (Figura 32.2). A dose de omeprazol para cães e gatos é 0,7 mg/kg, 1 vez ao dia, por via oral; equinos, 0,5 a 2 mg/kg, 1 a 2 vezes ao dia, por via intravenosa, ou 0,7 mg/kg, 1 vez ao dia, por via oral
- **Prostaglandinas** (PG): as principais, sintetizadas pela mucosa gástrica, são a PGE_2 e a PGI_2, que inibem a secreção de HCl e estimulam a secreção de muco protetor (efeito citoprotetor). O misoprostol (Cytotec®) é um análogo sintético da PGE_1 introduzido na terapêutica dos estados de hipersecreção gástrica que tem, como efeito colateral, o aumento da motilidade uterina e intestinal. A dose de misoprostol para cães é de 2 a 5 µg/kg, 2 a 3 vezes ao dia, por via oral
- **Sais de bismuto**: o carbonato de bismuto tem efeito antiácido, e o salicilato de bismuto se dissocia, produzindo carbonato de bismuto e ácido salicílico. Este último tem ação irritante sobre a mucosa gástrica e pode exercer algum efeito local por meio da inibição da prostaglandina-sintetase. Os sais de bismuto são também adsorventes. As doses recomendadas destes sais são de 15 a 30 g para bovinos e equinos, 0,3 a 2 g para cães e 0,1 a 0,3 g para gatos
- **Sucralfato (Sucrafilm®)**: é um complexo formado de sacarose sulfatada e hidróxido de alumínio. Admite-se que seu mecanismo de ação esteja relacionado à sua capacidade de formar um complexo com o exsudato do tecido lesado, produzindo uma barreira protetora sobre a mucosa. Acredita-se também que o sucralfato estimule a produção de prostaglandina, que, por sua vez, aumenta a produção de muco pelas células

epiteliais superficiais da mucosa gástrica (Figura 32.2) e, ainda, inativa a pepsina. Este medicamento pode ser útil também na prevenção de úlceras gástricas induzidas pelos anti-inflamatórios não esteroidais. A dose para cães é de 0,5 a 1 g, por via oral, 2 a 3 vezes/dia; gatos, 0,25 a 0,5 g, por via oral, 2 a 3 vezes/dia; equinos, 2 a 4 g/450 kg, por via oral, 2 a 4 vezes/dia.

EMÉTICOS

O vômito (ou êmese) espontâneo representa um mecanismo de defesa do organismo para remover material deglutido ou refluído das primeiras porções do intestino; este também pode ser induzido pelo uso de eméticos.

Eméticos são medicamentos utilizados para produção da êmese, principalmente nas situações de intoxicação, visando impedir ou reduzir a absorção do agente tóxico ingerido e que ainda está presente no estômago.

A êmese é acompanhada de uma série de alterações orgânicas; inicia-se pela abolição da motilidade gástrica (fase de náuseas no homem), seguida pelo fechamento do piloro, abertura da cárdia, contração simultânea do diafragma e musculatura abdominal, permitindo a expulsão do conteúdo gástrico para a boca. O vômito é, ainda, precedido ou simultaneamente acompanhado de sialorreia, aumento da secreção do sistema respiratório, da tosse, queda de pressão arterial, sudorese, taquicardia e respiração irregular.

Em algumas espécies animais, a êmese não ocorre, como em equinos, ruminantes, roedores, cobaias e coelhos. Em equinos com afecção grave, pode ocorrer regurgitação do conteúdo gástrico, por via nasal.

QUADRO 32.3 Antagonistas de receptores histaminérgicos do tipo 2 (anti-H_2) utilizados em Medicina Veterinária e sua posologia.

Agente	Posologia	Especialidades farmacêuticas
Cimetidina	Cão: 5 a 10 mg/kg, VO, IM, IV, a cada 6 a 8 h; insuficiência renal: 2,5 a 5 mg/kg, VO, IV, a cada 12 h	Tagamet®, Ulcedine®, Ulcimet®
	Gato: 5 mg/kg, VO, IV, a cada 6 a 8 h; 10 mg/kg, VO, IM, IV, a cada 12 h; insuficiência renal: 2,5 a 5 mg/kg, VO, IV, a cada 12 h	
	Equino: 4 mg/kg, IV, a cada 12 h; 12 a 18 mg/kg, VO, a cada 12 h	
Famotidina	Cão: 0,5 a 1 mg/kg, VO, IV, a cada 12 a 24 h; 5 mg/kg, IM, SC, a cada 24 h	Famodine®, Famoset®, Famox®
	Gato:* 0,5 a 1 mg/kg, VO, SC, IV, a cada 12 a 24 h; hepatopatia: 0,2 mg/kg, VO, SC, IV, a cada 24 h	
	Equino: 0,35 mg/kg, IV, a cada 12 h; 2,8 mg/kg, VO, a cada 12 h	
Nizatidina	Cão: 2,5 a 5 mg/kg, VO, a cada 24 h	Axid®
	Gato: 2,5 a 5 mg/kg, VO, a cada 24 h	
	Equino: 6,6 mg/kg, VO, a cada 8 h	
Ranitidina	Cão: 0,5 mg/kg, VO, IV, SC, a cada 12 h	Antak®, Label®
	Gato: 3,5 mg/kg, VO, a cada 12 h; 2,5 mg/kg, IV, a cada 12 h	Logat®, Ranitil®, Zylium®
	Equino: 6,6 a 8 mg/kg, VO, a cada 8 h; 1,5 mg/kg, IV, a cada 8 a 12 h	
	Ovino: 45 mg/kg, VO	

	Ave: 3 mg/kg, VO, a cada 8 a 12 h	

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea; VO: via oral. *Tem sido relatada a ocorrência de hemólise em gatos.

A êmese pode ser produzida por estimulação local da mucosa gástrica (por meio do uso de substâncias irritantes), por distúrbios do aparelho vestibular (cinetose) e pode ter origem central (infecções virais, febre ou toxemia). Em todas estas situações, existe o controle pelo sistema nervoso central por intermédio do centro do vômito. A Figura 32.3 ilustra os eventos que contribuem para a deflagração do vômito. Assim, estímulos que adentram o sistema nervoso central através dos canais semicirculares ou estímulos visuais e olfatórios que atingem o córtex ou, ainda, emoções fortes através do sistema límbico podem atingir o centro do vômito localizado na formação reticular lateral do bulbo (onde há receptores colinérgicos, alfa-adrenérgicos, de 5-HT, de neurocinina-1, dentre outros), produzindo a êmese. O centro do vômito recebe também aferência da zona deflagradora dos quimiorreceptores, localizados na parede lateral do terceiro ventrículo (no qual há receptores D_2, 5-HT_3, α_2-adrenérgico e H_1) e aferência periférica proveniente de vísceras (faringe, esôfago, estômago, intestino, rim etc.). Desta maneira, todos estes estímulos, atingindo o centro do vômito, podem desencadeá-lo. Deve ser salientado que os receptores da zona deflagradora dos quimiorreceptores têm contato com o sangue, sendo suscetíveis à ação de toxinas presentes no sangue e líquido cefalorraquidiano, enquanto o centro do vômito está dentro da barreira cérebro-sangue.

Os eméticos, evidentemente, são empregados em animais que conseguem vomitar, como os carnívoros, primatas, alguns pássaros e répteis. Em geral, os eméticos são usados, em cães e gatos, em situações de intoxicação pela ingestão de agentes tóxicos.

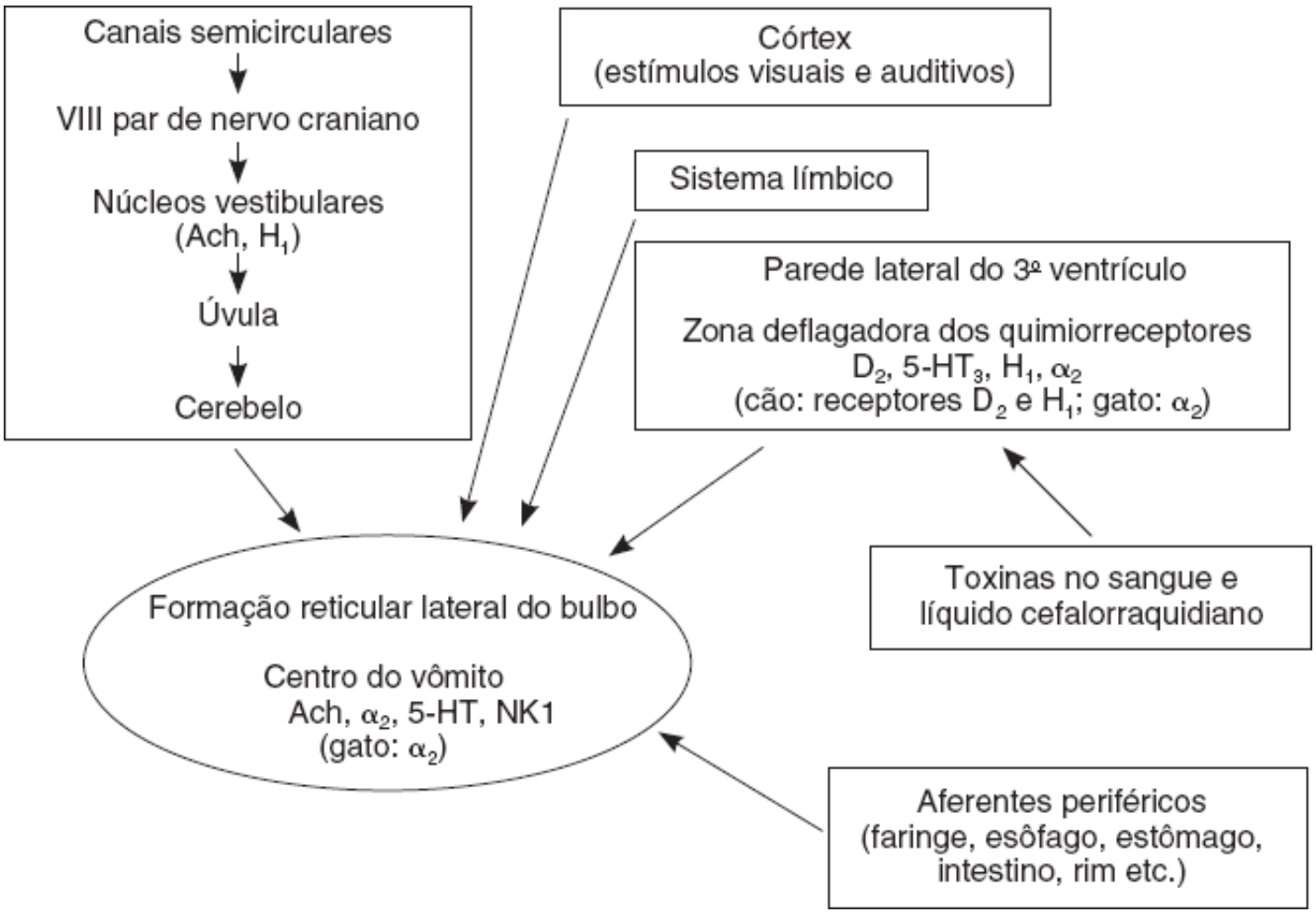
Os eméticos podem ser **irritantes** ou de **ação central**. Os primeiros produzem irritação da mucosa gástrica e, consequentemente, induzem o vômito; são usadas com esta finalidade soluções a 1% de sulfato de cobre ou sulfato de zinco. Outros sais como o cloreto de sódio, na forma sólida, colocado sobre a base da língua ou fornecido em solução concentrada levemente aquecida podem também produzir este efeito. A ipeca, que é obtida a partir das raízes secas da *Cephaelis ipecacuanha* – arbusto encontrado nas matas dos estados do Amazonas, Tocantins, Goiás e Mato Grosso –, apresenta dois alcaloides, a emetina e a cefalina, que induzem êmese; este efeito é consequência da ação irritante na mucosa gástrica e também por atuação no sistema nervoso central. Em doses menores (ditas subnauseantes) a ipeca produz apenas aumento da secreção do sistema respiratório, sendo por isto usada em xapores expectorantes (ver *Capítulo 26*). Os efeitos obtidos com a administração destes eméticos irritantes ocorrem entre 15 e 30 min.

A água oxigenada 10 V (peróxido de hidrogênio a 3%) administrada por via oral, nesta concentração causa o vômito reflexo, por distensão estomacal; concentrações maiores podem induzir quadros eméticos graves. Geralmente, administrada na dose de 1 a 2 mℓ/kg, o vômito ocorre após 10 min; a dose pode ser repetida caso não ocorra o vômito no período de 20 min após a primeira administração. Não deve ser negligenciada a possibilidade de aspiração da espuma do peróxido de hidrogênio e, com isto, levar à morte do animal.

O principal emético de ação central é a apomorfina, um potente agonista de receptores dopaminérgicos, que atua na zona deflagradora dos quimiorreceptores. Esta substância é um opioide obtido a partir da exposição da morfina ao ácido clorídrico, porém é desprovida de efeitos analgésicos. A dose de apomorfina recomendada é de 0,04 a 0,08 mg/kg, por diferentes vias (vias oral e parenterais e, até mesmo, colocada no saco conjuntival); o vômito ocorre em cerca de 2 a 3 min, após a administração por vias parenterais, podendo continuar por 5 a 15 min; posteriormente, segue-se um período de depressão que, em parte, deve-se ao efeito depressor da apomorfina. Os cães são mais suscetíveis ao vômito induzido pela apomorfina do que os gatos, porque esses últimos possuem menor número de receptores dopaminérgicos na zona deflagradora dos quimiorreceptores.

A xilazina (Rompun® – medicamento amplamente usado para produzir sedação, analgesia e miorrelamento – ver *Capítulo 14*), quando administrada por via subcutânea ou intramuscular, pode também causar vômito dentro de poucos minutos após a administração, particularmente em gatos. Tal efeito, que ocorre com relativa frequência quando usada por estas vias, motivou sua recomendação como emético. Evidentemente a êmese induzida pela xilazina é, posteriormente, acompanhada de sedação. A xilazina é um agonista de receptores α_2-adrenérgicos. Esses receptores estão presentes na zona deflagradora dos quimiorreceptores e no centro do vômito em maior número em gatos do que em cães. Esse fato explica por que a xilazina é mais efetiva para

indução do vômito em gatos (cerca de 90%), em relação aos cães (50%). A dose de xilazina para indução de vômito em gatos é de 0,05 mg/kg, sendo inferior àquela usada para a pré-anestesia ou sedação (1 a 2 mg/kg). Os antagonistas de receptores α_2-adrenérgicos, como a ioimbina, podem rever o efeito emético da xilazina.



■ **Figura 32.3** Eventos que contribuem para êmese. Os receptores α_2 estão presentes na zona deflagradora dos quimiorreceptores e no centro do vômito em maior número em gatos do que em cães. α_2: receptor α_2-adrenérgico; Ach: receptor colinérgico; D_2: receptor dopaminérgico do tipo 2; H_1: receptor histaminérgico do tipo 1; 5-HT_3: receptor serotoninérgico do tipo 3; NK1: receptor de neurocinina-1.

ANTIEMÉTICOS

A êmese prolongada causa exaustão, desidratação, hiponatremia, hipocloremia e, quando grave, até mesmo alcalose em consequência da perda excessiva do ácido clorídrico gástrico. Nesta situação, faz-se necessário o emprego de antieméticos, que podem atuar tanto localmente, reduzindo a irritação gástrica, como no sistema nervoso central.

Alimentos de fácil digestão, de consistência pastosa e frios podem exercer um certo efeito sedante sobre a mucosa gástrica, da mesma forma que soluções com anestésicos locais (lidocaína) administradas por via oral.

Agentes anticolinérgicos, pelo fato de reduzirem as secreções e a motilidade do sistema digestório, podem também apresentar efeito antiemético. Dentre estes agentes recomenda-se, em particular, a escopolamina, principalmente para o controle da cinetose. Em cães emprega-se a dose de 0,03 mg/kg de escopolamina, 4 vezes/dia; não é recomendada para gatos devido à possibilidade de promover excitação.

A **piridoxina (vitamina B_6)** tem mostrado também exercer efeito antiemético, porém não se conhecem os mecanismos envolvidos. Especula-se a participação do fosfato de piridoxal ativando a enzima descarboxilase do ácido glutâmico, que é responsável pela conversão do ácido glutâmico em ácido γ-aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central, exercendo, assim, efeito inibitório no centro do vômito. Por outro lado, sabe-se também que a diminuição de piridoxina reduz as concentrações centrais de

norepinefrina e serotonina, sugerindo eventual participação destes neurotransmissores no controle do vômito.

Alguns **anti-histamínicos H_1**, como o dimenidrinato (Dramin®), a difenidramina (Benadryl®) e a meclizina (Meclin®) têm efeito antiemético. São frequentemente usados na espécie humana para prevenção da cinetose e ocasionalmente em Medicina Veterinária. Esses medicamentos reduzem os impulsos provenientes do aparelho vestibular (onde há receptores H_1), que atingem o centro do vômito e também bloqueiam receptores H_1 da zona deflagradora dos quimiorreceptores (Figura 32.3). Os cães possuem maior número de receptores H_1 na zona deflagradora do que os gatos e, por isso, respondem melhor ao efeito antiemético dos anti-histamínicos. Esses medicamentos possuem efeito sedativo (para detalhes, ver *Capítulo 18*) e são pouco eficientes para bloquear o vômito causado por estímulo vagal e aquele associado às gastrenterites.

Os **bloqueadores de receptores dopaminérgicos** como a metoclopramida (citada anteriormente como pró-cinético), a bromoprida (Bromogex®, Fágico®, Pangest) e a domperidona (Motilium®, Peridal®) são potentes antieméticos, além de favorecerem o esvaziamento gástrico. Estes medicamentos são desprovidos de efeitos sedativos, que são comuns com outros antagonistas dopaminérgicos, como os derivados fenotiazínicos (prometazina, promazina, acepromazina, os quais possuem também atividade antagonista de receptores alfa-adrenérgicos) e butirofenonas (droperidol e haloperidol). O efeito antiemético é atribuído ao bloqueio dos receptores dopaminérgicos da zona deflagradora dos quimiorreceptores, cuja estimulação induz a êmese; também são capazes de evitar o vômito induzido por estímulos que atingem diretamente o centro do vômito. Sabe-se, ainda, que a dopamina no estômago é capaz de inibir os movimentos da região do fundo e a amplitude das contrações; portanto, o bloqueio de tais receptores por estes antieméticos favorece o esvaziamento gástrico. Dentre esta classe de medicamentos, o mais empregado como antiemético em Medicina Veterinária é a metoclopramida; o Quadro 32.2 mostra sua posologia, como antiemético, para cães e gatos. A metoclopramida, por bloquear receptores dopaminérgicos centrais, pode causar sedação, efeitos extrapiramidais e estimulação da secreção de prolactina (ver *Capítulo 14*). Já foram descritas alterações comportamentais em cães e gatos tratados com metoclopramida, e em equinos adultos, período de sedação e excitação, além de dor abdominal. A metoclopramida deve ser usada com cautela em animais com distúrbios convulsivos.

Os **antagonistas de receptores da serotonina** do tipo 3 (5-HT_3) são antieméticos mais potentes que os anteriormente citados; são classificados de acordo com a afinidade sobre os receptores de 5-HT_3 em de primeira geração (ondansetrona – Vonau®, Zofran®; dolasetrona – Anzemet®; granisetrona – Kytryl®; e tropisetrona – Navoban®) e de segunda geração (palonosetrona – Onicit®), cuja afinidade ao receptor é maior que a dos demais. Os antagonistas de 5-HT_3 são especialmente eficazes no controle da êmese aguda, porém, com menor ação sobre a êmese tardia. O efeito antiemético é consequência do bloqueio de receptores 5-HT_3 da zona deflagradora dos quimiorreceptores e daqueles localizados perifericamente nos terminais nervosos vagais. A ondansetrona é a mais usada em Medicina Veterinária; dose em cães é de 0,1 mg/kg intravenosa, 2 a 3 vezes/dia, ou 0,5 a 1 mg/kg, por via oral, ou ainda, 0,5 mg/kg, por via intravenosa, seguida de 0,5 mg/kg/h, em infusão intravenosa de 6 h. Em gatos, a ondansetrona pode ser usada na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg, por via subcutânea, 3 vezes/dia, ou 0,1 a 1 mg/kg, por via oral, 1 ou 2 vezes/dia. A mesma dose de infusão usada em cães pode ser também utilizada em gatos.

Os **corticosteroides** são medicamentos também efetivos tanto na prevenção da êmese aguda quanto tardia, porém pouco se sabe a respeito do seu mecanismo de ação na profilaxia das náuseas e dos vômitos induzidos pela quimioterapia ou após cirurgias. Provavelmente esses efeitos são mediados pela inibição da síntese das prostaglandinas e/ou inibição da liberação de opioides endógenos, da inibição serotoninérgica no sistema digestório e na diminuição da inflamação do local cirúrgico, diminuindo impulsos parassimpáticos para o sistema nervoso central. Os principais corticosteroides utilizados são a dexametasona e a metilprednisolona, as quais podem ser usadas em monoterapia na prevenção de náuseas e vômitos leves, e nos casos mais graves (quimioterapia) o benefício dos corticosteroides é maior quando administrados em associação com os antagonistas de 5-HT_3 e/ou bloqueadores de neurocinina-1.

Os **antagonistas de receptores de neurocinina-1** (NK1) são a mais recente classe de antieméticos. O receptor NK1 (também conhecido como receptor de taquicinina 1 ou receptor da substância P) faz parte da classe de receptores de superfície celular para as taquicininas com afinidade maior para a substância P, que é um neuropeptídio que facilita processos inflamatórios, vômito, ansiedade e nocicepção. Os antagonistas de

receptores NK1 disponíveis no comércio para uso como antiemético são o apretitanto (Emend® linha humana) e maropitanto (Cerenia® produto veterinário). O maropitanto é indicado para cães na prevenção de náuseas induzidas pela quimioterapia, para a prevenção da cinetose e na prevenção e no tratamento do vômito, na dose de 2 a 8 mg/kg via oral a cada 12 a 24 h. Os bloqueadores de NK1 podem ser utilizados em combinação com antagonistas de 5-HT_3 e corticosteroides.

ANTIDIARREICOS OU CONSTIPANTES

A diarreia é mais comum em animais jovens, e a desidratação que acompanha este quadro é a causa frequente de mortes. A diarreia não é causada por hipermotilidade intestinal; acredita-se que a fisiopatologia da diarreia esteja associada a um quadro de hipersecreção (com perda de fluido para o lúmen intestinal, por mecanismos que envolvem cAMP, cGMP, calmodulina e Ca^{2+}) ou má absorção de nutrientes no intestino. Embora as pesquisas nesta área do conhecimento tenham avançado bastante, o tratamento da diarreia ainda é feito considerando-se a necessidade imperiosa da hidratação do animal (por via intravenosa em diarreias graves e/ou via oral), identificação e combate do agente infeccioso ou parasitário responsável pelo processo e, se necessário, o emprego de antidiarreicos (também chamados de constipantes).

Os antidiarreicos podem ser classificados em 2 grupos: depressores da motilidade e adsorventes e/ou protetores de mucosa.

Dentre os depressores da motilidade intestinal destacam-se os anticolinérgicos e os opiáceos/opioides. Os primeiros, como atropina (hiosciamina), escopolamina (hioscina), homatropina, propantelina, metantelina e glicopirrolato, são exemplos de agentes usados como antidiarreicos que atuam diminuindo a motilidade e as secreções do sistema digestório.

Há muito se conhecem os efeitos constipantes dos opiáceos/opioides, que ocorrem por aumento do tônus da musculatura circular do intestino e do esfíncter, bem como redução da secreção quer direta, quer indiretamente. Dentre os mais utilizados tem-se: elixir paregórico (tintura de *Papaver somniferum* L a 0,05) e loperamida (Diasec®, Enterosec®, Imosec®). A loperamida não atravessa a barreira hematencefálica, exercendo seu efeito apenas na musculatura intestinal, em receptores opioides μ (MOP) e δ (DOP); a dose usada é de 0,05 a 0,1 mg/kg/dia para as diferentes espécies animais. Recentemente, foi introduzido no comércio um novo antidiarreico para uso na espécie humana, a racecadotrila (Tiorfan®), que inibe as encefalinases; seu efeito constipante se deve ao aumento das encefalinas locais que estimulam os receptores opioides δ (DOP).

Os adsorventes/protetores de mucosa mais utilizados como antidiarreicos são: pectina, caulim, sais de bismuto e carvão ativado, os quais já foram descritos anteriormente.

Como adjuvantes para o tratamento das diarreias têm sido usados probióticos e pré-bióticos com a finalidade de restaurar a microbiota intestinal.

CATÁRTICOS

Catárticos são medicamentos que favorecem a eliminação das fezes. São chamados de **purgantes** quando promovem a eliminação de fezes de consistência diarreica e de **laxantes** quando as fezes têm consistência normal. Alguns laxantes, quando se aumenta a dose, podem exercer efeito purgante ou, ainda, purgantes que, quando se reduz a dose, apresentam efeito laxante; há também aqueles cujo efeito é exclusivamente laxante ou purgante independentemente da dose empregada.

Os catárticos podem ser classificados em 4 grupos:

- **Catárticos emolientes ou lubrificantes**: lubrificam e amolecem as fezes, impedindo a sua dessecação; exercem efeito sobretudo laxante. Neste grupo encontram-se os óleos mineral e vegetais e os docusatos. O óleo mineral (parafina líquida, vaselina líquida ou óleo de parafina) é uma mistura de hidrocarbonetos líquidos obtidos do petróleo que, administrado por via oral, tem efeito laxante; não é digerido e praticamente não é absorvido pelo organismo. Quando usado por 2 a 3 dias, este óleo penetra nas fezes, amolecendo-as, e, por recobrir a mucosa intestinal, pode reduzir a absorção de água. Os óleos vegetais (de amêndoas, de

oliva etc.) também podem ser usados como laxantes, porém, como são hidrolisados pela lipase intestinal e absorvidos, há necessidade de administrar-se dose que supere a capacidade de hidrólise desta enzima para que o efeito seja observado. O uso dos óleos como laxantes tem a desvantagem de reduzir a absorção das vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K). Os docusatos (de sódio, de cálcio, de potássio) são surfactantes (*i. e.*, detergentes) aniônicos que facilitam a entrada de água e gordura no bolo fecal, amolecendo-o e facilitando sua eliminação; acredita-se que também alterem a absorção de água e eletrólitos e produzam efeitos sobre a mucosa intestinal semelhantes àqueles dos catárticos estimulantes, sendo assim classificados por alguns

- **Catárticos formadores de massa e/ou coloides hidrófilos**: são usados principalmente para pequenos animais e exercem efeito essencialmente laxante. A este grupo pertencem os polissacarídeos naturais, semissintéticos e celulose obtida de sementes (de plantago – planta do gênero *Psyllium*), casca de sementes (farelos), algas e também resina sintética, como o policarbofila. Estes agentes, que são indigeríveis, têm também propriedades hidrófilas, promovendo amolecimento das fezes e aumentando seu volume e, consequentemente, distendendo as fibras musculares do intestino, induzindo reflexamente aumento da motilidade intestinal e efeito laxante
- **Catárticos osmóticos ou salinos**: são pouco e lentamente absorvidos, exercendo atividade osmótica no lúmen intestinal, assim atraindo água para esta região; com isto há distensão das fibras musculares lisas intestinais e, reflexamente, aumentam o peristaltismo, produzindo efeito laxante ou purgante, dependendo da dose. Fazem parte deste grupo sais de magnésio (sulfato, hidróxido, citrato), sais de sódio (sulfato, fosfato, tartarato), lactulose, glicerina e sorbitol. Os sais são usados em soluções hipertônicas, administradas por via oral; dentre estes, o de uso mais frequente é o sulfato de magnésio (chamado também de sal amargo ou de Epsom), seguido do sulfato de sódio (sal de Glauber). Recomenda-se, para monogástrico, a administração entre 5 e 15 g de sulfato de sódio, sendo que dose menor tem efeito laxante e aumentando-se a dose, ocorre efeito purgante. O efeito laxante do sulfato de magnésio é obtido em bovinos com 60 a 120 g, equinos 30 a 60 g, ovinos 7 a 15 g e suínos 15 a 30 g; efeito purgante em bovinos tem-se com o uso de 240 a 480 g e em ovinos 60 a 120 g. O efeito predominante destes sais é exercido no intestino delgado; em monogástricos o efeito é observado normalmente entre 3 e 12 h e em ruminantes ao redor de 18 h. O fosfato de sódio é em geral empregado em enemas evacuantes. A lactulose é um dissacarídio sintético não absorvível, que age como laxante osmótico moderado. A glicerina, além de exercer efeito osmótico, lubrifica a passagem de fezes endurecidas, sendo por isto usada em supositórios. O sorbitol tanto pode ser usado por via oral como retal, produzindo efeito laxante
- **Catárticos estimulantes ou irritantes**: propõe-se que promovam irritação da mucosa intestinal, ou inibam a absorção de água, eletrólitos e nutrientes, ou ainda estimulem os plexos nervosos intramurais, aumentando a motilidade intestinal e causando, consequentemente, o efeito catártico. Acredita-se também que alguns deles possam inibir a Na^+, K^+-ATPase (responsável pela absorção de sódio no cólon) ou aumentar a síntese de prostaglandinas e cAMP (contribuindo, em parte, para o aumento a secreção de água e eletrólitos). Dentre estes catárticos tem-se: óleo de rícino, derivados do difenilmetano (bisacodil e picossulfato) e os catárticos antraquinônicos (antracênicos ou emodínicos).

O óleo de rícino (obtido das sementes da *Ricinus communis*, planta conhecida popularmente como mamona ou carrapateira) no intestino delgado é hidrolisado pela lipase intestinal, liberando glicerol e ácido ricinoleico, responsáveis pelo efeito catártico, principalmente este último; doses maiores deste óleo não produzem maior efeito, pois a porção hidrolisada libera ácido ricinoleico sucificiente para produzir o efeito catártico, eliminando do organismo a porção intacta. O óleo de rícino tem efeito preponderantemente purgante, sendo este efeito observado em pequenos animais entre 4 e 8 h e em equinos entre 12 e 18 h; em cães usam-se 4 a 30 mℓ, enquanto em potros, bezerros e suínos, 30 a 180 mℓ de óleo de rícino.

Dentre os derivados do difenilmetano, há o bisacodil e o picossulfato; o primeiro é o mais usado em Medicina Veterinária. Para cães a dose oral é de 5 a 20 mg por animal ao dia e para gatos, 5 mg por animal ao dia.

Os catárticos antraquinônicos são obtidos a partir de várias plantas: sene (*Cassia acutifolia*), áloe *(Aloe ferox*), ruibarbo (*Rheum officinale*) e cáscara ou casca sagrada (*Rhamnus purshiana*); estas possuem glicosídios que, após a administração oral, sofrem a ação da microbiota presente no cólon, liberando a aglicona, que é aí absorvida moderadamente. Esta porção absorvida pode ser excretada na bile (com possíveis efeitos no intestino

delgado), na saliva, na urina e no leite (exercendo efeito laxante no lactente). Estes catárticos podem ter efeito purgante ou laxante, na dependência da dose administrada; como atuam principalmente no cólon, a latência para o efeito é de 6 a 8 h para monogástricos e de cerca de 18 h em equinos.

O Quadro 32.4 mostra os diferentes grupos de catárticos, a intensidade de seus efeitos e as especialidades farmacêuticas.

DIGESTIVOS OU EUPÉPTICOS

São medicamentos que favorecem os processos digestivos, substituindo ou complementando as secreções do sistema digestório. Os principais agentes usados são:

- **Enzimas digestivas**: a papaína (encontrada no mamão) e a bromelina (presente no abacaxi) são proteases; a pancreatina e a pancreolipase (obtidas de pâncreas de suínos) contêm principalmente amilase, tripsina e lipase, que auxiliam na digestão de proteínas e lipídios; e pepsina que é uma enzima proteolítica
- **Coleréticos**: estimulam a secreção de bile que é importante para absorção de lipídios. Os principais agentes são os próprios ácidos e sais biliares. Algumas substâncias de origem vegetal também têm este efeito, como a boldina (do boldo) e a cinarina (da alcachofra)
- **Colagogos ou colicinéticos**: são medicamentos que contraem a vesícular biliar, como o faz fisiologicamente a colecistocinina, que pode ser obtida a partir de extratos de mucosa duodenal. O sulfato de magnésio e o sorbitol têm este efeito, bem como alguns alimentos (gema de ovo, creme de leite).

QUADRO 32.4 Catárticos.

Catárticos	Efeito (tempo de latência)	Especialidades farmacêuticas
Emoliente ou lubrificante	Laxante	
– óleo mineral	24 a 48 h	Nujol®, Agarol®*
– docusato de sódio	24 a 48 h	Humectol®*
Formadores de massa e/ou coloides hidrófilos	Laxante (12 a 24 h)	
– semente de plantago (*psyllium*)		Metamucil®, Agiolax®*
– goma de caraia		Normacol®*
– resina sintética: policarbofila		Muvinor®
Osmóticos ou salinos	Laxante e purgante (monogástricos: 3 a 12 h; ruminantes: 18 h)	
– sulfato de magnésio		Sal amargo
– fosfato de sódio	3 a 5 min	Fleet enema®
– lactulose	Laxante	Farlac®, Lactulona®
Estimulantes ou irritantes	Laxante e purgante	
– óleo de rícino	Purgante (pequenos animais 4 a 8 h; equinos 12 a 18 h)	Laxol®
– Derivados do difenilmetano:		
picossulfato	4 a 6 h	Gutallax®, Rapilax®

bisacodil	4 a 6 h	Dulcolax®
– Catárticos antraquinônicos		
sene, áloe, ruibarbo, casca sagrada	Monogástricos: 6 a 8 h; equinos: 18 h	Naturetti®, Tamaril®*

*Associação com outros princípios ativos.

HEPATOPROTETORES

O uso de medicamentos ditos hepatoprotetores ou também chamados de protetores hepáticos ou antitóxicos é bastante controverso, principalmente em relação a esta última denominação, a qual pode sugerir, erroneamente, um efeito que estes agentes não apresentam. A base racional para o emprego terapêutico destes agentes reside, fundamentalmente, no tratamento de insuficiência hepática. Fazem parte deste grupo os agentes hepatotrópicos (possuem afinidade especial pelo fígado) e os agentes lipotrópicos (apressam a remoção de lipídios ou reduzem sua deposição no fígado). São empregados como hepatoprotetores:

- **Colina**: é um agente considerado lipotrópico; acredita-se que possa promover a conversão da gordura hepática em fosfolípídios que contêm colina, os quais podem ser transferidos mais rapidamente do fígado para o sangue, evitando, assim, a esteatose hepática (degeneração gordurosa). A colina também é essencial para a síntese de fosfolipídios presentes nas membranas celulares (são lipoproteicas). A dose preconizada de colina, por via oral, em equinos é de 3 a 4 g, bovinos 1 a 8 g, cães 45 mg/kg e gatos 100 mg
- **Metionina**: é doadora do radical metila, favorecendo, desta maneira, a metilação de diferentes substâncias químicas (medicamentos, agentes tóxicos etc.), visando facilitar sua eliminação do organismo. A metionina doa radical metila inclusive para a síntese de colina. A metionina contém também um grupo sulfidrila, que se acredita tenha efeito antinecrótico no fígado
- **Lecitina e betaína**: são agentes lipotrópicos que contêm colina, liberando-a por hidrólise
- **Silimarina** (*Silybum marianum* L.): age como estabilizador das membranas dos hepatócitos, inibindo a lipoperoxidação desencadeada por radicais livres (ação antioxidante)
- **Vitamina B_{12}** (hidroxicobalamina): é agente lipotrópico, que favorece a síntese proteica hepática. Esta vitamina está envolvida, também, na formação de colina e na biotransformação de radicais metílicos lábeis
- **Vitamina E (α-tocoferol) e selênio**: acredita-se que ambos teriam efeito antioxidante e, por isso, seriam medicamentos antinecróticos. Neste particular, vale ressaltar que são chamados de antioxidantes moléculas ou reações químicas que protegem os sistemas biológicos contra os efeitos lesivos da oxidação excessiva.

Os antioxidantes endógenos podem ser classificados em enzimáticos e não enzimáticos. Dentre os antioxidantes enzimáticos tem-se: a superóxido dismutase (SOD – metaloenzima com 4 subtipos descritos: Cu, Zn-SOD; Mn-SOD; Fe-SOD e SOD extracelular) encontrada em grandes quantidades no fígado, baço e rim; a catalase presente também em maior quantidade no fígado, rim e baço; e a glutationa peroxidase, presente no citosol e mitocôndrias, que contêm no seu local ativo o selênio. Dentre os antioxidantes não enzimáticos têm-se os lipossolúveis (tocoferóis, carotenos e bilirrubinas) e os hidrossolúveis (ácido ascórbico ou vitamina C, ácido úrico e proteínas ligadas a metais).

Além desses agentes citados, atribui-se a outros o possível efeito hepatoprotetor, como inositol (isômero da glicose), glicose, frutose, ácido glicurônico, fosfolipídios essenciais e outras vitaminas.

Deve ser salientado que estes agentes são a matéria-prima para os processos de biotransformação que ocorrem no fígado; portanto a administração de hepatoprotetores apenas teria papel fundamental na presença de carências. O emprego de hepatoprotetores em animais com condições nutricionais adequadas tem importância limitada.

BIBLIOGRAFIA

Allen, D.G.; Pringle, J.K.; Smith, D.A. *Handbook of veterinary drugs*. 2. ed. New York: Lippincott-Raven; 1998.

Awouters, F.; Niemegeers, C.J.E.; Janssen, P.A. Pharmacology of antidiarrheal drugs. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.*, v. 23, p. 279-301, 1983.

Bill, R.S. Clinical pharmacology and therapeutics for the veterinary technician. 3. ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2006.

Bradshaw, M.J.; Harvey, R.F. Antidiarrhoeal agents: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs*, v. 24, p. 440-451, 1982.

Brander, G.C.; Pugh, D.M.; Bywater, R.J. *Veterinary applied pharmacollogy & therapeutics*, 2. ed. London: Baillière Tindall; 1991. p. 208-224.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Formulário de fitoterápicos da farmacopeia brasileira*. 1. ed. Brasília, DF: Anvisa; 2011. 126 p.

Brasil. Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira. 1. ed. Brasilia, DF: Anvisa; 2016.

Chu C.C.; Hsing C.H.; Shieh J.P.; Chien C.C.; Ho C.M.; Wang J.J. The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting. *Eur J Pharmacol.*, v. 722, p. 48-54, 2014.

Damiani, D. Sinalização cerebral do apetite. *Rev Bras Clin Med.*, v. 9, n. 2, p. 138-45, 2011.

Ferreira, A.L.A.; Matsubara, L.S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistemas de defesa e estresse oxidativo. *Ver Ass Med Bras.*, v. 43, p. 61-68, 1997.

Fukui, H.; Yamamoto, M. Methotrexate produces delayed emesis in dogs: a potential model of delayed emesis induced by chemotherapy. *Eur J Pharmacol.*, v. 372, n. 3, p. 261-267, 1999.

Henzi, I.; Walder, B.; Tramèr, M.R. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review. *Anesthesia and Analgesia*, v. 90, n. 1, p. 186-194, 2000.

Hinchcliff, K.W.; Jernigan, A.D.; Upson, D.W.; Constable, P.D. Ruminal pharmacology. *Vet Clin North Am.*, v. 7, n. 3, p. 633-49, 1991.

Krinsky, N.I. Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc Soc Exp Biol Med.*, v. 200, p. 248-254, 1992.

Ooms, L.; Degryse, A. Pathogensis and pharmacology of diarrhoea. *Vet. Res. Comm.*, v.10, p. 355-397, 1986.

Plumb, D.C. *Veterinary drug handbook*. 4. ed. Ames: Blackwell; 2002.

Powell, D.W. Enterotoxigenic diarrhoea, mechanisms and prospects for therapy. *Pharm Therapy*, v. 23, p. 407-416, 1984.

Rao, A.S.; Camilleri, M. Review article: Metoclopramide and tardive dyskinesia. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, v. 31, n. 1, p. 11-19, 2010.

Sachs, G.; Shin, J.M.; Briving, C.; Wallmark, B. The pharmacology of the gastric acid pump: the H^+, K^+ ATPase. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.*, v .35, p. 277-305, 1995.

Sanger, G.J. Translating 5-HT4 receptor pharmacology. *Neurogastroenterology and Motility*, v. 21, n. 12, p. 1235-1238, 2009.

Scherkl, R.; Hashem, A.; Frey, H.H. Apomorphine-induced emesis in the dog – poutes of administration, efficacy and synergism by naloxone. *J Vet Pharmacol Therap.*, v. 13, p. 154-8, 1990.

Sies, H. Strategies of antioxidant defense. *Eur. J. Biochem.*, v. 215, p. 213-219, 1993.

Slater, T.F. Free radicals mechanism in tissue injury. *Biochem J.*, v. 222, p. 1-15, 1984.

Steiner, A. Modifiers of gastrointestinal motility of catle. *Vet Clin Food Anim.*, v. 19, p. 647-660, 2003.

Willard, M.D. Gastrointestinal drugs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 28, n. 2, p. 377-394, 1998.

SEÇÃO 11

Agentes Antimicrobianos

33

Considerações Gerais sobre os Antimicrobianos

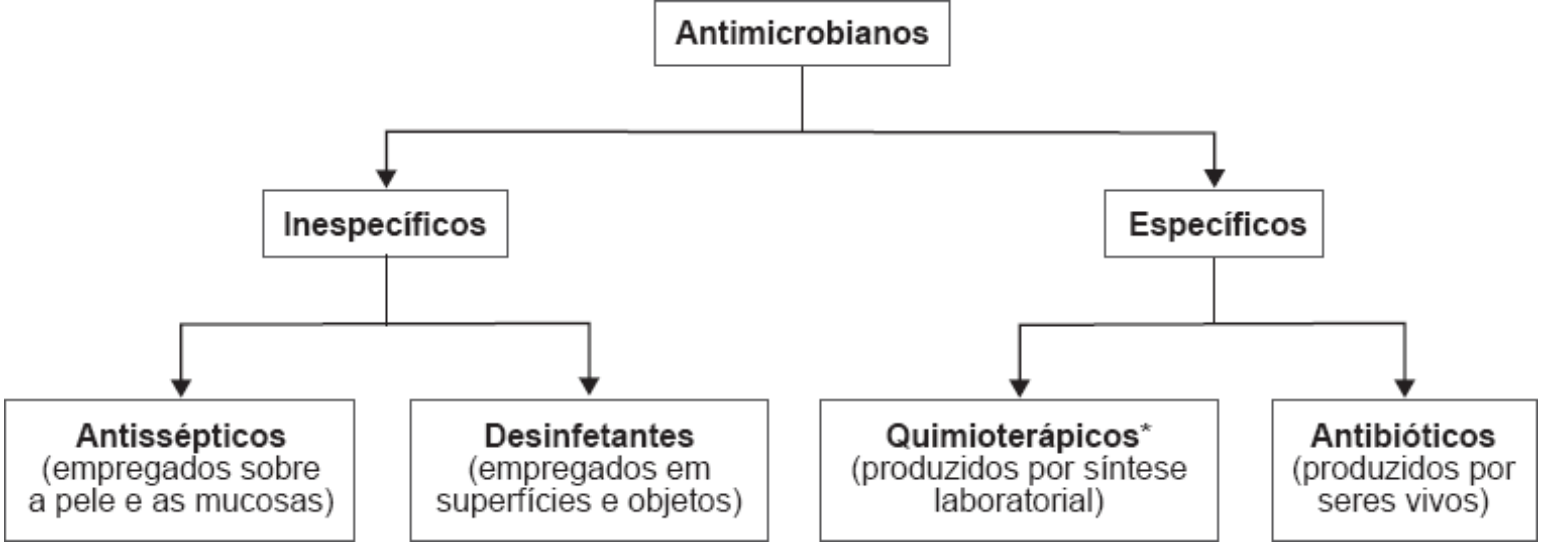
Helenice de Souza Spinosa | Kátia Mitsube Tárraga

CONCEITOS

Os antimicrobianos ou anti-infecciosos são substâncias químicas usadas para combater os microrganismos. Estes agentes podem ser inespecíficos ou específicos. Os **antimicrobianos inespecíficos** atuam nos microrganismos em geral, quer sejam patogênicos, ou não; pertencem a este grupo os antissépticos e os desinfetantes (abordados no *Capítulo 34*). Os **antimicrobianos específicos** atuam em microrganismos responsáveis pelas doenças infecciosas que acometem os animais; são os quimioterápicos e os antibióticos (Figura 33.1).

O emprego de antimicrobianos específicos iniciou-se com os estudos de Paul Ehrlich (1854-1915), que observou que alguns corantes orgânicos tinham a propriedade de se fixar em certos constituintes celulares, e quando isto ocorria com agentes causadores de processos infecciosos, podiam exercer efeito tóxico seletivo sobre estes. Assim, Ehrlich definiu como **quimioterápico** a substância química definida (produzida por síntese laboratorial) que, introduzida no organismo animal, age de maneira seletiva no agente causador do processo infeccioso, sem causar efeito nocivo sobre o hospedeiro.

Atualmente, o uso do termo quimioterápico foi ampliado, sendo empregado também com outra conotação, referindo-se a medicamentos que não são usados para o tratamento de processos infecciosos, como inicialmente proposto por Ehrlich. Por exemplo, no tratamento das neoplasias, é comum se referir ao uso de quimioterápicos, indicando o emprego de substâncias químicas que vão atuar no tumor, para diferir do uso de um agente físico, a radioterapia. Por isso, nos dias de hoje, há uma tendência de se abandonar o emprego do termo quimioterápico quando se tratar do combate a agentes infecciosos.



■ **Figura 33.1** Classificação dos antimicrobianos. *Há uma tendência atual de se evitar o uso do termo "quimioterápico" referindo-se a substâncias químicas que atuam em microrganismos patogênicos, sendo esse termo reservado para os medicamentos empregados no tratamento das neoplasias.

O termo **antibiótico** (do grego *anti*, contra; e *bio*, vida) foi introduzido por Selman Abraham Waksman, biólogo russo naturalizado americano que viveu entre 1888-1973, para definir substâncias químicas produzidas por microrganismos que têm a capacidade de, em pequenas doses, inibir o crescimento ou destruir microrganismos causadores de doenças. Posteriormente, houve necessidade de ampliar este conceito, pois tornou-se possível obtê-los por síntese laboratorial parcial ou total, como vemos a seguir:

- **Antibióticos**: substâncias químicas (medicamentos) produzidas por microrganismos, ou os seus equivalentes sintéticos, que têm a capacidade de, em pequenas doses, inibir o crescimento (bacteriostático, fungistático etc.) ou destruir (bactericida, fungicida etc.) microrganismos causadores de doenças
- **Antibióticos biossintéticos**: são aqueles que são obtidos a partir de cultura de microrganismos, à qual acrescentam-se substâncias químicas capazes de alterar a estrutura molecular do antibiótico que está sendo produzido; como exemplo, tem-se a penicilina V (fenoximetilpenicilina)
- **Antibióticos semissintéticos**: são obtidos em laboratório acrescentando-se radicais químicos ao núcleo ativo de um antibiótico isolado de um meio de cultura, no qual cresce um microrganismo; são exemplos as penicilinas semissintéticas oxacilina, ampicilina, amoxicilina etc.
- **Sintobióticos**: antibióticos obtidos exclusivamente por síntese laboratorial, tanto parcial como total, porém a partir do estudo dos precursores obtidos de microrganismos; por exemplo, o cloranfenicol que atualmente tornou-se mais barato produzi-lo exclusivamente por síntese laboratorial. É um termo em desuso nos dias de hoje.

Ressalta-se que os antibióticos são produzidos por microrganismos visando garantir sua proteção, o seu desenvolvimento e a perpetuação da espécie; o homem usa com fins terapêuticos esta capacidade que alguns microrganismos têm de produzir antibióticos.

Atualmente, há uma tendência em usar o termo antimicrobiano referindo-se ao uso substâncias químicas que atuam sobre microrganismos patogênicos, causando, portanto, doenças infecciosas, independentemente se são obtidas por síntese laboratorial ou produzidas por seres vivos.

USO DE ANTIMICROBIANOS EM MEDICINA VETERINÁRIA

O uso de antimicrobianos em Medicina Veterinária é feito com finalidades mais amplas do que aquelas tradicionalmente empregadas em Medicina Humana. De fato, o médico-veterinário indica o emprego dos antimicrobianos inespecíficos, por exemplo, os desinfetantes, para auxiliar na limpeza e na desinfecção das instalações zootécnicas a fim de garantir a sanidade dos animais alojados, na desinfecção de equipamentos e

materiais que entram em contato com produtos de origem animal na indústria de alimentos e em equipamentos cirúrgicos, entre outros usos.

Em relação ao emprego de antimicrobianos específicos, o médico-veterinário, além de usá-los terapêutica e profilaticamente, como o faz o médico de seres humanos, emprega ainda o antimicrobiano na metafilaxia e como aditivo zootécnico melhorador do desempenho (antigamente chamado de promotor do crescimento).

O uso terapêutico é aquele no qual o antimicrobiano é administrado ao animal ou rebanho que apresenta uma doença infecciosa, visando controlar a infecção existente.

Na profilaxia, o uso do antimicrobiano é somente uma medida preventiva, na qual o médico-veterinário quer garantir a proteção contra uma possível infecção. Por exemplo, o uso profilático é feito quando o animal é submetido a uma cirurgia empregando medidas assépticas e se deseja proteger o animal contra agentes infecciosos; ou ainda na profilaxia da vaca no período de secagem, no qual o risco de infecções intramamárias é maior (para detalhes ver *Capítulo 41*). O emprego profilático de antimicrobianos pode ser feito para um único animal ou para um grupo de animais e é largamente aceito para a profilaxia cirúrgica em animais.

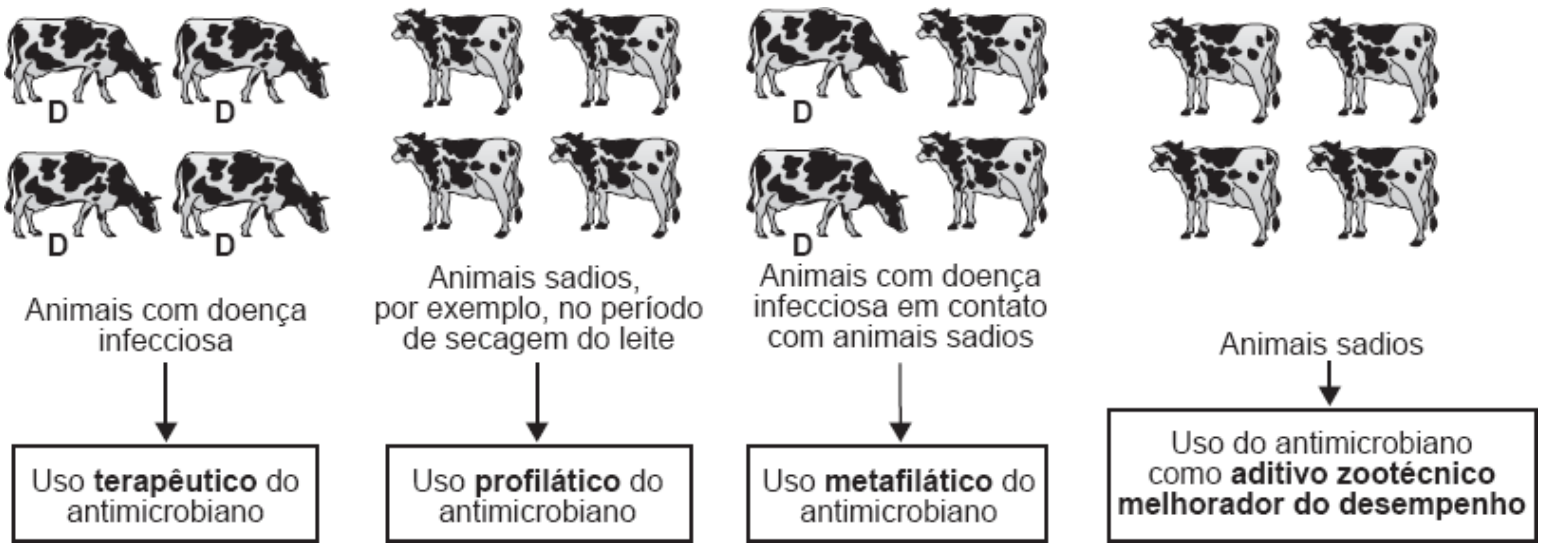
O uso metafilático de antimicrobiano é feito quando em um rebanho há alguns animais com determinada doença infecciosa e o antimicrobiano é empregado visando prevenir a instalação da doença clínica em todos os animais do grupo. É uma situação em que se usam doses e duração de tratamento idênticas àquelas do uso terapêutico. O uso metafilático de antimicrobianos é também chamado de tratamento de animais em risco ou ainda tratamento de animais em contato. Nessa situação o antimicrobiano pode ser administrado ao rebanho em ração, comida ou água, por facilidade de manejo.

Como aditivo zootécnico melhorador do desempenho, os antimicrobianos visam diminuir a mortalidade, melhorar o crescimento e a conversão alimentar (para detalhes ver *Capítulo 51*). Atualmente, tem se questionado bastante esse uso dos antimicrobianos, uma vez que são empregados por período prolongado e em baixas concentrações na ração, situação que favorece o desenvolvimento da resistência bacteriana. Como aditivo zootécnico melhorador do desempenho, geralmente a administração do antimicrobiano é feita na ração, em dose em geral 5 a 10% daquela que seria usada terapeuticamente, caso fosse permitido seu uso com essa finalidade (os antimicrobianos de uso terapêutico não devem ser usados como aditivos e vice-versa).

A Figura 33.2 ilustra os diferentes usos de antimicrobianos em Medicina Veterinária.

ATIVIDADES BACTERIOSTÁTICA E BACTERICIDA DOS ANTIMICROBIANOS

Quando o antimicrobiano inibe a multiplicação da bactéria, mas não a destrói, é chamado de bacteriostático; com a suspensão da exposição ao antimicrobiano a bactéria volta a crescer. Já o antimicrobiano bactericida exerce efeito letal sobre a bactéria, sendo esse efeito irreversível. Da mesma forma são empregados os termos fungistático, fungicida, virustático e virucida.



■ **Figura 33.2** Usos de antimicrobianos em Medicina Veterinária.

As atividades bacteriostática e bactericida do antimicrobiano dependem de sua concentração no local. Alguns antimicrobianos inibem o crescimento bacteriano em determinada concentração, a concentração inibitória mínima (CIM ou MIC, *minimum inhibitory concentration*), e necessitam de uma concentração maior para matar o microrganismo, a concentração bactericida mínima (CBM ou MBC, *minimum bactericidal concentration*). Quanto maior a distância entre esses valores, diz-se que o antimicrobiano tem atividade bacteriostática; por outro lado, quanto mais próximos forem esses valores, diz-se que o antimicrobiano tem atividade bactericida. Dependendo da condição clínica do animal, essa distinção é importante, mas não é absoluta. Por exemplo, alguns antimicrobianos são considerados bactericidas, como as penicilinas e os aminoglicosídios, e outros são considerados bacteriostáticos, como as tetraciclinas e os macrolídios, mas a atividade sobre a bactéria depende da concentração no local da infecção e do microrganismo envolvido. Assim, a penicilina G, em concentrações terapêuticas, tem atividade bactericida, porém em baixa concentração tem atividade bacteriostática.

As determinações de CIM (expressa em mg/l, µg/mℓ ou UI/mℓ) e de CBM de um agente antimicrobiano obedecem aos protocolos internacionais padronizados pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI); esses testes de suscetibilidade bacteriana foram desenvolvidos para aplicação humana e são também usados em Medicina Veterinária.

O teste da difusão em ágar é o mais difundido para avaliar a atividade do antimicrobiano, devido a sua simplicidade e custo. Os discos contendo o antimicrobiano são preparados comercialmente com concentrações adequadas e padronizadas dos diferentes princípios ativos. Esses discos são colocados sobre a superfície de ágar de uma placa de Petri, que foi previamente inoculada com uma quantidade padronizada do microrganismo cuja suscetibilidade se quer avaliar (geralmente, 10^8 unidades formadoras de colônias por mℓ). A seguir, a placa é colocada na estufa (geralmente, a 35° por 18 a 24 h) e têm início o crescimento da bactéria e também a difusão do antimicrobiano a partir do disco de papel. O antimicrobiano deixa o disco, seguindo um gradiente de diluição, de tal forma que, quanto maior a distância, menor a concentração. Assim, a determinada distância do disco forma-se um halo de inibição circular, cujo diâmetro é diretamente proporcional à potência do antimicrobiano frente àquele microrganismo e inversamente proporcional à CIM.

Além do método da difusão em ágar, a CIM pode ser determinada por intermédio do método das diluições sucessivas feito em tubos de ensaio, ou do uso de tiras contendo um gradiente de concentração do antimicrobiano (conhecido também como E-teste). Mais recentemente, têm sido usados testes baseados em técnicas moleculares, nas quais se detectam segmentos de DNA que codificam resistência.

Nos testes *in vitro* de avaliação da atividade do antimicrobiano, pode ocorrer retardo na recuperação do crescimento logarítmico do microrganismo, após a remoção do antimicrobiano. Esse fenômeno, que também pode ocorrer *in vivo*, é chamado efeito pós-antibiótico (PAE, *post-antibiotic effect*). Portanto, o efeito pós-antibiótico é observado *in vitro* quando da exposição a altas concentrações do antimicrobiano e subsequente remoção deste por meios artificiais ou, ainda, *in vivo* quando as concentrações do antimicrobiano caírem para valores abaixo da CIM.

ATIVIDADES CONCENTRAÇÃO-DEPENDENTE E TEMPO-DEPENDENTE DOS ANTIMICROBIANOS

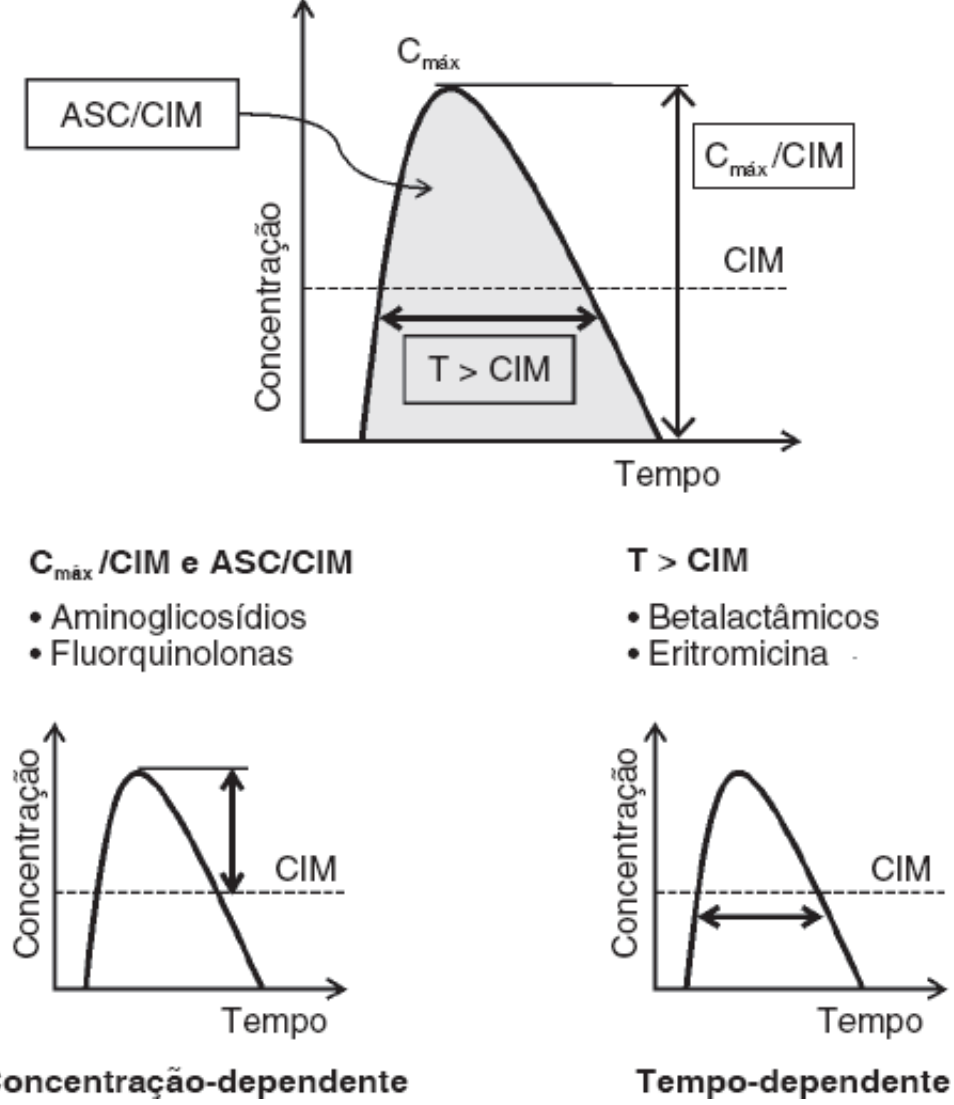
Recentemente, parâmetros farmacocinéticos do antimicrobiano, como concentração máxima tecidual ($C_{máx}$) e área sob a curva concentração-tempo (ASC ou AUC, *area under the curve*), aliados aos valores de CIM (parâmetro farmacodinâmico), têm se mostrado bastante úteis para avaliação da eficácia terapêutica antimicrobiana e também na prevenção da seleção de linhagens de bactérias resistentes. Dessa integração farmacocinética/farmacodinâmica, os parâmetros mais utilizados em relação aos antimicrobianos são ASC/CIM, $C_{máx}$/CIM e o tempo em que a concentração do antimicrobiano excede a CIM (T > CIM). Levando-se em consideração esses parâmetros, os antimicrobianos podem ser classificados em concentração-dependente e tempo-dependente. O Quadro 33.1 e a Figura 33.3 mostram alguns exemplos de antimicrobianos classificados segundo esse critério.

QUADRO 33.1 Antimicrobianos concentração-dependentes e tempo-dependentes.

Atividade	Antimicrobiano	Duração do efeito pós-	Parâmetro

			antibiótico*	
Concentração-dependente	Aminoglicosídios		Prolongado	ASC/CIM $C_{máx}$/CIM
	Fluorquinolonas		Prolongado	ASC/CIM $C_{máx}$/CIM
	Polimixinas		–	ASC/CIM
Tempo-dependente	Betalactâmicos		Gram +: prolongado Gram –: breve	T > CIM
	Macrolídios	Eritromicina	Breve	T > CIM
		Azitromicina	Prolongado	ASC/CIM
	Lincosamidas		Breve	ASC/CIM
	Tetraciclinas		Prolongado	ASC/CIM
	Sulfas		Breve	T > CIM
	Trimetoprima		Breve	T > CIM
Tempo e concentração-dependente	Glicopeptídios (vancomicina)		Prolongado	ASC/CIM

ASC: área sob a curva; CIM: concentração inibitória mínima; $C_{máx}$: concentração máxima; T: tempo. *Breve: > 1 h; prolongado: > 6 h.



■ **Figura 33.3** Curvas concentração-tempo ilustrando os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos relevantes para avaliação da eficácia dos antimicrobianos. $C_{máx}$: concentração máxima; ASC: área sob a curva concentração-tempo; CIM: concentração inibitória mínima; T: tempo.

Os antimicrobianos concentração-dependentes, como os aminoglicosídios, as fluorquinolonas e o metronidazol, são aqueles que, quanto maior o nível sérico acima da CIM, maior a taxa de erradicação das bactérias, a qual, por outro lado, cai na medida em que diminui o nível do antimicrobiano. A administração desses agentes em doses elevadas com intervalos longos faz com que alcancem concentrações máximas no local da infecção, produzindo efeito bactericida máximo. Esta é a base para o uso, por exemplo, dos aminoglicosídios em dose única diária. A posologia adequada desses antimicrobianos envolve administração de altas doses e longos intervalos entre as doses. Os parâmetros que melhor avaliam a eficácia desses antimicrobianos são a razão ASC/CIM ou $C_{máx}$/CIM. Propõe-se para os antimicrobianos bactericidas, como os aminoglicosídios e fluorquinolonas, que $C_{máx}$ dividida pela CIM de um determinado microrganismo deva estar em um valor entre 10 e 12 ou mais para se obter efeito bactericida e eliminação do processo infeccioso. Da mesma forma quando se considera a ASC dividida pela CIM, cujo valor entre 100 e 125 é necessário para se obter o sucesso terapêutico.

A relação ASC/CIM pode também ser aplicada para antimicrobianos bacteriostáticos, como tetraciclinas, macrolídios e pleuromutilinas, e se obterem tanto os efeitos do tempo como da concentração para resultar na morte do microrganismo. Para os animais sem o comprometimento da resposta imune, a relação ASC/CIM de 50 se mostra adequada, enquanto para animais imunocomprometidos essa relação deve ser de 200 para o controle de cepas mutantes.

Para os antimicrobianos tempo-dependentes, como os betalactâmicos, os macrolídios e as tetraciclinas, o fator de maior importância para determinar a eficácia é o período de tempo que a concentração plasmática fica

acima da CIM de uma dada bactéria (T > CIM). O fato de se aumentar a concentração do antimicrobiano várias vezes acima da CIM não promoverá aumento significativo na capacidade de destruir o microrganismo. A posologia adequada envolve administrações frequentes desses antimicrobianos. Por exemplo, no caso das penicilinas, quando se tratar de bactérias gram-positivas, sugere-se que a concentração que supera a CIM deva permanecer pelo menos 40% do tempo entre as doses; quando se tratar de bactérias gram-negativas, que a concentração que excede a CIM da bactéria deva permanecer superior pelo menos 80% do tempo entre as doses. Portanto, para os antimicrobianos tempo-dependentes, o tempo que a bactéria fica exposta ao agente é mais importante que a concentração do antimicrobiano necessária para matar o microrganismo.

Há ainda antimicrobianos que apresentam características de atividades tempo-dependente e concentração-dependente. A melhor forma de prever a eficácia desses antimicrobianos é por meio da razão ASC/CIM. São exemplos desses agentes os glicopeptídios (vancomicina, teicoplanina avoparcina), a rifampicina e algumas fluorquinolonas.

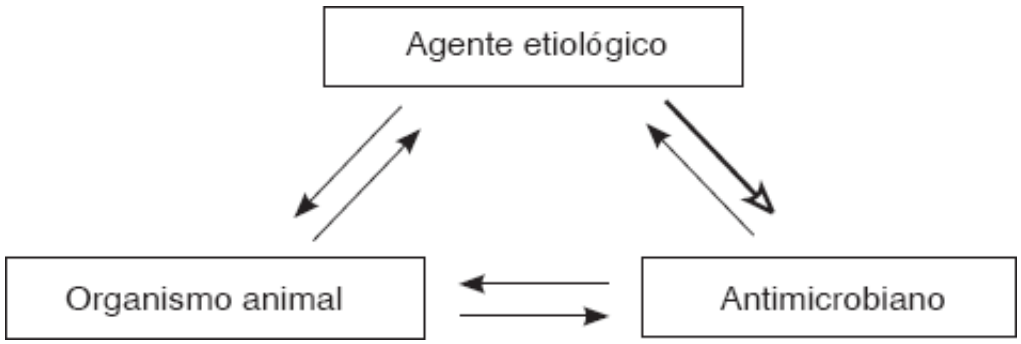
CLASSIFICAÇÃO

Os antimicrobianos específicos podem ser subdivididos em três categorias, considerando sua atividade sobre bactérias (antibacterianos), sobre fungos (antifúngicos) ou sobre vírus (antivirais). Os primeiros, por sua vez, podem ser classificados segundo vários critérios como estrutura química, ação biológica (bactericida, bacteriostático), espectro de ação bacteriano (largo espectro, curto espectro, atuação sobre bactérias gram-positivas ou gram-negativas) e mecanismo de ação (Figura 33.4). A estrutura química e o mecanismo de ação são os critérios empregados para apresentação dos diferentes grupos farmacológicos dos antibacterianos usados em Medicina Veterinária nos *Capítulos 35* a *39*.

FATORES DETERMINANTES NA PRESCRIÇÃO DE ANTIMICROBIANOS

A prescrição de um antimicrobiano envolve a tríade: agente etiológico, antimicrobiano específico e paciente (Figura 33.5). Cada um deles deve ser cuidadosamente analisado para o sucesso do tratamento do processo infeccioso.

O **agente etiológico** (microrganismo) deve ser identificado, sempre que possível. Quando não for possível, deve-se presumi-lo, considerando dados como quadro clínico, localização do processo infeccioso, faixa etária, achados epidemiológicos e laboratoriais. Indica-se então o antimicrobiano que sabidamente seja capaz de atuar sobre o agente etiológico; nesse sentido, o Quadro 33.2 mostra algumas opções de antimicrobianos frente aos diferentes grupos de microrganismos. Contudo, deve ser salientado que a suscetibilidade de algumas bactérias ao antimicrobiano pode variar bastante, como, por exemplo, para a maioria das bactérias gram-negativas que adquirem facilmente genes de resistência, comprometendo a eficiência do tratamento.



■ **Figura 33.5** Fatores determinantes na prescrição de antimicrobianos.

Seria desejável determinar a sensibilidade do agente etiológico aos antimicrobianos, coletando-se material do animal com o processo infeccioso e encaminhando-o ao laboratório para o isolamento e identificação do patógeno e posterior realização do antibiograma. Esse procedimento requer tempo para se obter o resultado (pelo menos 48 h), e nem sempre se pode aguardar este período para dar início ao tratamento antimicrobiano,

aliado ainda ao seu custo. Na maioria das vezes não há necessidade do antibiograma pelo fato de se conhecer o agente etiológico ou presumi-lo com segurança.

Os resultados da suscetibilidade de uma bactéria aos antimicrobianos obtidos *in vitro* são expressos qualitativamente ou quantitativamente. Os resultados qualitativos apontam se a bactéria é suscetível, intermediária ou resistente ao antimicrobiano. Nos resultados quantitativos são apresentados os valores da CIM em µg/mℓ (geralmente na faixa de 0,03 a 64 µg/mℓ) ou mg/l.

A escolha do antimicrobiano deve ser fundamentada no conhecimento de suas propriedades e estas devem se aproximar daquelas do antimicrobiano ideal. As propriedades do antimicrobiano ideal são:

- Destruir o microrganismo (bactericida, fungicida) em vez de inibir o seu desenvolvimento (bacteriostático, fungistático)
- Apresentar amplo espectro de ação sobre os microrganismos patogênicos
- Ter alto índice terapêutico
- Exercer atividade na presença de fluidos do organismo (exsudato, pus etc.)
- Não perturbar as defesas do organismo (síntese de anticorpos, migração de células de defesa)
- Não produzir reações de sensibilização alérgica
- Não favorecer o desenvolvimento de resistência bacteriana
- Distribuir-se por todos os tecidos e líquidos do organismo, em concentrações adequadas
- Poder ser administrado por diferentes vias (vias oral, parenteral e local)
- Ter preço acessível.

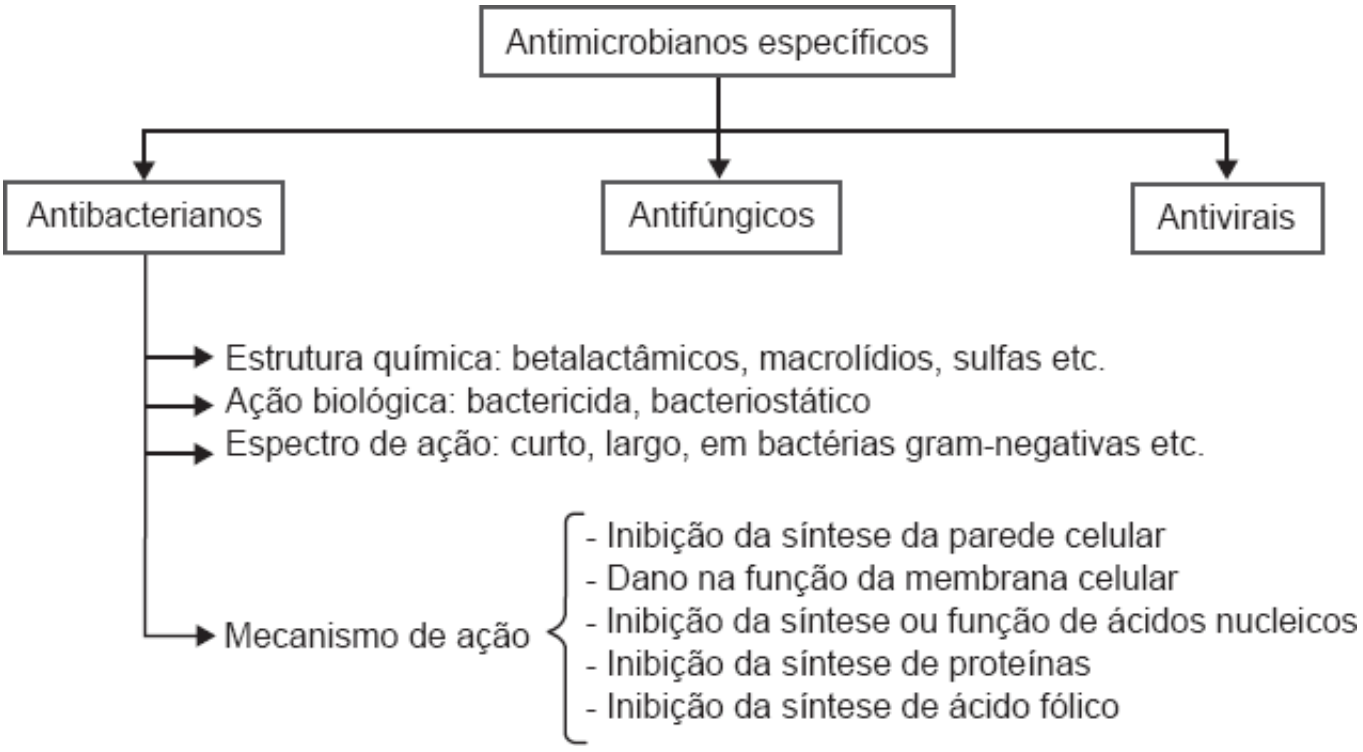


Figura 33.4 Critérios para classificação de antimicrobianos específicos.

QUADRO 33.2 Tratamento antimicrobiano empírico levando-se em consideração o agente etiológico.

Microrganismo	Doença	Medicamento de eleição	
		1ª escolha	2ª escolha
Cocos gram-positivos aeróbicos			

Staphylococcus aureus			
Sensível à penicilina G	Abscessos	Penicilina G	Cefalosporinas de 1ª geração, ampicilina, lincomicina
Resistente à penicilina G	Osteomielites, infecções de pele	Meticilina, oxacilina, nafcilina	Celalosporinas de 1ª geração
Sensível/resistente à penicilina G	Infecção do sistema urinário	Quinolonas	Cefalosporinas de 1ª geração
Estreptococos			
S. agalactiae, S. uberis, S. dysgalactiae,	Mastite em bovinos – tratamento local	Penicilina G	Cefalosporinas de 1ª geração
	Mastite em bovinos – tratamento parenteral	Penicilina G	Eritromicina
Beta-hemolítico (*S. equi, S. canis, S. equisimilis*)	Infecções específicas e não específicas	Penicilina G	Cefalosporinas de 1ª geração
S. faecalis	Infecções do sistema urinário	Penicilina G	Sulfametoxazol + trimetoprima
Bastonetes gram-positivos aeróbicos			
Actinomyces sp.	Infecções oportunistas por *A. pyogenes*	Penicilina G	Cefalotina, cloranfenicol, clindamicina
Bacillus anthracis	Antraz	Penicilina G	Cefalosporinas de 1ª geração, ampicilina, eritromicina
Bacillus cereus	Mastite	Penicilina G	Cefalosporinas de 1ª geração
Corynebacterium sp.	Infecções por *C. pseudotuberculosis* e *C. renale*	Penicilina G	Eritromicina, clindamicina
Erysipelothrix rhusiopathiae	Erisipela em suínos	Penicilina G	Tetraciclinas
Listeria monocytogenes	Meningite por *Listeria* em ruminantes	Ampicilina + gentamicina	Sulfametoxazol + trimetoprima
Mycobacterium sp.	Tuberculose	Tratamento discutível em Medicina Veterinária	–
Nocardia sp.	Infecções oportunistas	Sulfametoxazol + trimetoprima	Ampicilina + eritromicina, minociclina, amicacina
Rhodococcus equi	Pneumonia em potros	Eritromicina + rifampicina	Penicilina + gentamicina
Bastonetes gram-negativos aeróbicos			
Actinobacillus equuli	Septicemia em potros	Aminoglicosídios	Sulfametoxazol + trimetoprima
Bordetella bronchiseptica	Rinite atrófica em suínos	Sulfametoxazol + trimetoprima, tetraciclina, doxiciclina, enrofloxacino	Amicacina, cloranfenicol, gentamicina, tobramicina
Brucella canis	Brucelose canina	Minociclina + estreptomicina, minociclina + gentamicina	Sulfametoxazol + trimetoprima
Escherichia coli	Infecção do sistema urinário de cães	Enrofloxacino, ampicilina,	Cefalexina, cloranfenicol,

		sulfametoxazol + trimetoprima	nitrofurantoína
	Meningite no gado	Cefalosporinas de 3ª geração	Sulfametoxazol + trimetoprima
	Mastite bovina (local)	Cefalosporinas de 3ª geração	Aminoglicosídios
	Septicemia, infecções oportunistas, diarreia	Aminoglicosídios	Cefalosporinas de 1ª geração
Haemophilus pleuropneumoniae	Pleuropneumonia em suínos	Sulfametoxazol + trimetoprima	Penicilina G
Haemophilus somnus	Septicemia em bovinos	Penicilina G	Tetraciclinas
Haemophilus suis		Penicilina G	Sulfametoxazol + trimetoprima
Klebsiella pneumoniae	Idem *E. coli*	Enrofloxacino	Cloranfenicol, aminoglicosídios
Pasteurella haemolytica	Pneumonia em bovinos; pneumonia e septicemia em ovinos	Aminoglicosídios	Sulfametoxazol + trimetoprima
Pasteurella multocida	Abscessos por mordedura em gatos; pneumonia em bovinos e suínos; septicemia hemorrágica em bovinos	Penicilina G	Amoxicilina, ampicilina, tetraciclinas
Proteus mirabilis	Infecções do sistema urinário e outras infecções oportunistas	Enrofloxacino, ampicilina, nitrofurantoína	Gentamicina, cloranfenicol
Pseudomonas aeruginosa	Otites externas; infecções do sistema urinário	Aminoglicosídios + ticarcilina ou +carbenicilina, enrofloxacino, ceftazidima	Cloranfenicol
Salmonella sp.	Gastrenterites agudas	Enrofloxacino, cloranfenicol	Sulfametoxazol + trimetoprima
Yersinia enterocolitica	Enterites	Sulfametoxazol + trimetoprima	Ampicilina, tetraciclina
Espiroquetas			
Borrelia burgdorferi	Doença de Lyme	Tetraciclinas, ampicilina	Doxiciclina, cefalexina, cloranfenicol
Leptospira interrogans	Leptospirose	Ampicilina, peniclina G + estreptomicina	Minociclina, doxiciclina, tetraciclinas
Treponema hyodysenteriae	Disenteria suína	Tiamulim	Metronidazol
Campylobacter jejuni	Diarreia, aborto	Eritromicina	Cloranfenicol, gentamicina, neomicina, clindamicina
Bactérias gram-positivas anaeróbicas			
Clostridium perfringens	Gangrena gasosa, infecções entéricas	Penicilina G, cefalosporinas, cloranfenicol	Clindamicina, eritromicina, metronidazol
Bacteroides fragilis	Infecções anaeróbicas oportunistas	Clindamicina, amoxicilina +ácido clavulânico, cloranfenicol	Metronidazol, cefalotina, ampicilina
Bactérias gram-negativas anaeróbicas			

Mycoplasma	Infecções mucosas	Tetraciclinas	Tiamulina
Chlamydia psittaci	Abortos, pneumonites, conjuntivites	Tetraciclinas	Eritromicina
Rickettsia, Ehrlichia sp.	Febre Q, erlichiose	Tetraciclinas	Cloranfenicol

A posologia, que inclui a dose, a frequência de administração e a duração do tratamento (não se deve suspender o tratamento imediatamente após remissão dos sintomas), é um fator ligado ao antimicrobiano que deve ser cuidadosamente considerado na terapêutica.

Portanto, na escolha do antimicrobiano devem-se considerar:

- **Características farmacocinéticas do antimicrobiano**: via de administração, propriedades físico-químicas, distribuição e eliminação, volume de distribuição, meia-vida, taxa de depuração e barreiras para penetração
- **Características farmacodinâmicas do antimicrobiano**: CIM, CBM, atividades concentração-dependente e tempo-dependente e efeito pós-antibiótico
- **Riscos ligados ao uso do antimicrobiano**: toxicidade para o hospedeiro, interações medicamentosas, destruição da flora do hospedeiro, promoção de resistência bacteriana, dano tecidual no local da administração, resíduos em animais produtores de alimento, interferência nos mecanismos de defesa do animal
- **Custos**: do tratamento, valor zootécnico do animal e perda na produção.

As condições do paciente são também fundamentais para a escolha do antimicrobiano. De fato, idade (animais muito jovens ou animais idosos podem ter dificuldade na biotransformação de medicamentos), condições patológicas prévias (nefropatias, hepatopatias etc.), prenhez, fatores genéticos, dentre outros, devem ser considerados quando da escolha de um antimicrobiano.

CAUSAS DO INSUCESSO DA TERAPIA ANTIMICROBIANA

São causas do insucesso:

- Tratamento de infecções não sensíveis, como a maioria das viroses
- Tratamento de febres de origem desconhecida, em que o agente causal pode não ser infeccioso
- Erro na escolha do antimicrobiano e/ou na sua posologia (dose, intervalo entre doses, duração do tratamento)
- Tratamento iniciado com atraso, quando o microrganismo já causou as lesões no organismo animal
- Focos infecciosos encistados, pus, tecidos necróticos, corpos estranhos, cálculos renais, sequestros ósseos que dificultam a atuação do antimicrobiano
- Processos infecciosos em tecidos não atingidos pelo antimicrobiano ou, quando o fazem, as concentrações são insuficientes
- Persistência, isto é, o agente infeccioso é sensível ao antimicrobiano *in vitro*, porém nos tecidos do animal o microrganismo pode encontrar-se em uma fase do seu ciclo na qual é refratário ao medicamento. Por exemplo, o microrganismo pode encontrar-se na fase de esferoplasto ou protoplasto, não sofrendo a ação de antibióticos que atuam na parede celular
- Resistência bacteriana, que pode ser natural ou adquirida. A resistência natural não perturba a terapêutica porque o médico-veterinário já sabe que um determinado microrganismo é naturalmente resistente ao antimicrobiano. Por outro lado, a resistência adquirida é uma propriedade nova adquirida por determinada cepa de microrganismo, tornando-o resistente ao antimicrobiano; esta sim traz grandes transtornos na clínica médica.

A resistência bacteriana adquirida pode ser por mutação (ocorre por acaso) ou transferência de genes de

resistência. Esta última pode ser tanto cromossômica (o gene de resistência é incorporado ao cromossomo da bactéria receptora), como extracromossômica (através do plasmídio ou fator de resistência, que representa 1% do material genético do cromossomo) e pode ocorrer por (Figura 33.6):

- **Transformação**: a bactéria incorpora genes de resistência presentes no meio, os quais foram produzidos por outra bactéria
- **Transdução**: o gene de resistência é transferido de uma bactéria para outra por meio de um bacteriófago
- **Conjugação**: a transferência do gene de resistência é feita através de uma ponte citoplasmática que é estabelecida entre duas bactérias, e uma delas deve possuir o fator F (fertilidade) para que este processo ocorra
- **Transposição**: é feita por meio de transpósons, que são segmentos de DNA que podem transferir-se de uma molécula de DNA para outra. Assim, a transferência de gene de resistência ocorre de um plasmídio para outro, para o cromossomo ou para um bacteriófago, porém, diferentemente do plasmídio, os transpósons não são capazes de replicar-se independentemente. Os transpósons, ao incorporarem-se ao cromossomo bacteriano ou ao plasmídio, podem manter-se estáveis e replicar-se junto com o DNA bacteriano. Há também os intégrons, que são geralmente parte da composição dos transpósons, aumentando a mobilidade dos determinantes da resistência.

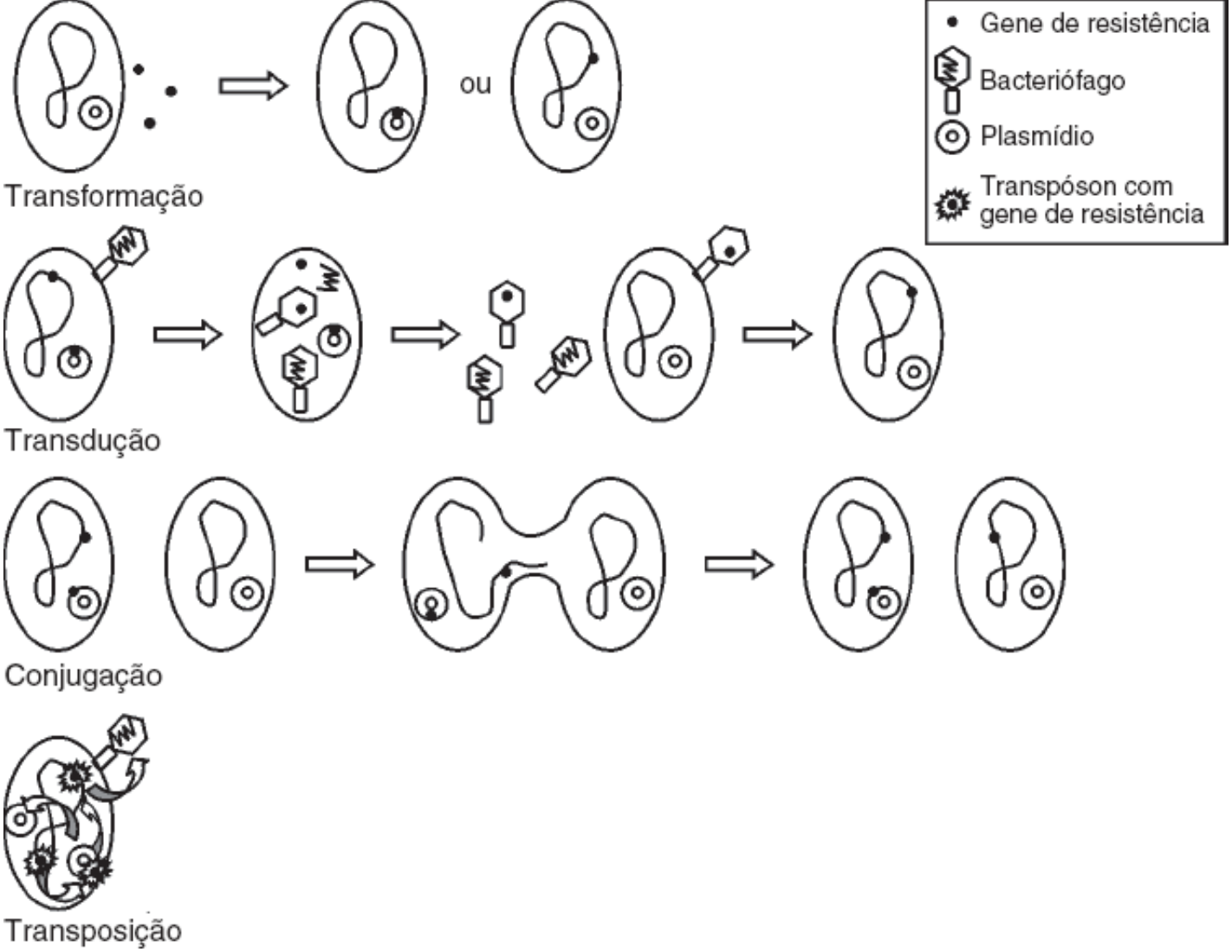
Mutação, transdução e transformação são formas de resistência mais comuns em bactérias gram-positivas, ao passo que as gram-negativas podem apresentar qualquer uma destas formas, predominando, contudo, a transposição.

Deve ser ressaltado que, quando ocorre a resistência bacteriana, o antimicrobiano atua como agente seletor, isto é, age sobre as bactérias sensíveis e observa-se, consequentemente, a proliferação das resistentes. Recentemente, além deste aspecto tem sido considerada também a existência da resistência induzida; este seria um fenômeno genético e resultante da ativação de genes responsáveis pela produção de enzimas que poderiam inativar um dado antimicrobiano.

A resistência adquirida pode ser a um único antimicrobiano, a alguns agentes dentro de uma mesma classe de antimicrobiano ou até mesmo aos agentes de diferentes classes.

Vários mecanismos de resistência aos antimicrobianos foram identificados nas bactérias e classificados em quatro categorias:

- **Redução da permeabilidade da célula bacteriana ao antimicrobiano**: observada em *Enterobacter aerogenes* e *Klebsiella* spp. resistentes a imipeném (antibiótico betalactâmico) devido à redução da formação de porina (proteína transmembrana que permite a passagem de substâncias para o interior da bactéria)
- **Bomba de efluxo que lança para fora da célula bacteriana o antimicrobiano**: observada em *Escherichia coli* e outras Enterobacteriaceae, promovendo o efluxo de tetraciclina e cloranfenicol; e em *Staphylococcus* spp. levando ao efluxo de macrolídios e estreptograminas
- **Inativação do antimicrobiano antes ou após sua penetração no microrganismo**: observada em Enterobacteriaceae que promovem a acetilação do cloranfenicol ou a produção de betalactamases que inativam os antibióticos betalactâmicos; e ainda, bactérias gram-negativas e gram-positivas que promovem fosforilação, adenilação e acetilação dos aminoglicosídios
- **Modificação do alvo no qual age o antimicrobiano ou aquisição de uma via alternativa**: observada em bactérias gram-positivas que protegem o ribossomo da ligação com tetraciclina; em *Staphylococcus aureus* que alteram as proteínas de ligação das penicilinas impedindo a ação de oxacilina e meticilina; e de *Mycobacterium* spp. que modificam as proteínas ribossômicos levando à perda da atividade da estreptomicina. Tem-se, ainda, como exemplo, as bactérias gram-negativas que podem usar uma via alternativa para contornar o bloqueio da enzima di-hidropteroato sintetase inibida pelas sulfas ou ainda da di-hidrofolato redutase inibida pela trimetoprima.



■ **Figura 33.6** Resistência bacteriana adquirida por transformação (capta genes de resistência do meio), transdução (o gene de resistência é transferido por um bacteriófago), conjugação (estabelece-se uma ponte citoplasmática entre as bactérias, com troca de material genético) e transposição (feita por intermédio de transpósons, que transferem moléculas de DNA).

Discute-se também a formação do biofilme bacteriano como responsável pela resistência bacteriana. O biofilme é matriz extracelular protetora, composta por polissacarídeos, DNA extracelular, enzimas e outros componentes produzidos pelas bactérias em resposta a condições ambientais adversas (p. ex., presença de antimicrobianos), fazendo com que as bactérias deixem de se comportar como seres unicelulares e formem uma grande colônia. A formação do biofilme bacteriano durante infecções crônicas confere à bactéria tolerância aos antimicrobianos e citotoxicidade.

Outro aspecto importante a ser observado é o fato de que o uso de antimicrobianos (de modo prudente ou não) possa gerar resistência oriunda do ser humano para o animal, especialmente equinos e *pets* domésticos (cães e gatos). Exemplo deste fato é a presença de *Staphylococcus aureus* meticilinorresistentes (MRSA) de origem humana identificados em cães e equinos; ou ainda a presença de *Enterococcus* (clone 17) de seres humanos em cães, e ainda a presença de vários patógenos gram-negativos resistentes em cães, gatos e equinos que apresentam os mesmos genes de resistência.

Vale destacar também que tem sido amplamente discutida a questão da resistência bacteriana e suas implicações na saúde pública, visando avaliar qual a contribuição que o uso de antimicrobianos em Medicina Veterinária e em animais produtores de alimento, como aditivo zootécnico melhorador do desempenho, pode ter no surgimento da resistência. Esse assunto é abordado em detalhes no *Capítulo 51*.

Para reduzir o risco de ocorrência de resistência bacteriana oriunda do uso dos antimicrobianos na Medicina Veterinária deve-se:

- Prevenir o surgimento das enfermidades, promovendo a saúde animal por meio de programas de vacinação e mantendo a higiene do meio ambiente
- Reduzir o uso dos antimicrobianos principalmente como aditivos na alimentação animal, o que estaria intimamente correlacionado ao dia a dia dos seres humanos que consomem estes animais ou os seus produtos como alimento
- Tornar obrigatória a exigência da prescrição para a aquisição no comércio do antimicrobiano prescrito pelo médico-veterinário, impedindo, assim, sua livre comercialização.

ASSOCIAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS

A associação de antimicrobianos deve refletir o conhecimento do médico-veterinário e não a prática condenável de se tentar atingir o agente etiológico ao acaso. Portanto, sempre que possível deve-se evitar a associação de antimicrobianos, porém em algumas situações se faz necessária:

- Tratamento de infecções mistas, em que os microrganismos são sensíveis a diferentes antimicrobianos
- Para evitar ou retardar o aparecimento de resistência na bactéria. Este é um aspecto controverso; acredita-se que quando um microrganismo é submetido concomitantemente a antimicrobianos com mecanismos de ação diferentes, torna-se mais difícil o aparecimento de resistência
- Para maior efeito terapêutico. Em alguns processos infecciosos a experiência clínica comprovou que a terapia combinada é mais eficiente, como, por exemplo, na infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, na qual pode-se empregar gentamicina + carbenicilina
- Tratamento de infecções graves de etiologia desconhecida. Nesta situação coleta-se material para realização do antibiograma e inicia-se o tratamento do processo infeccioso com uma associação de antimicrobianos, aguardando-se o resultado do laboratório
- Para obter-se sinergismo, isto é, quando a atividade antimicrobiana da associação é maior do que aquela obtida quando cada um deles é usado isoladamente. Por exemplo, a combinação das sulfas com trimetoprima, em que ambos são agentes bacteriostáticos, porém associados têm efeito bactericida
- Processos infecciosos em pacientes imunodeprimidos, os quais geralmente apresentam resposta deficiente ao tratamento; a associação visa melhorar esta resposta.

Quando a associação de antimicrobianos torna-se necessária, é fundamental que se respeite a posologia (dose e intervalos entre as administrações) de cada um dos integrantes da associação, devendo-se, pois, administrá-los como se cada um deles fosse usado isoladamente.

Nos dias de hoje, com a maior disponibilidade de antimicrobianos de largo espectro de ação, as associações desses agentes vêm se tornando cada vez menos comuns.

O uso de associações de antimicrobianos no passado já mostrou que pode ocorrer tanto antagonismo como sinergismo ou efeito aditivo. O antagonismo é observado quando o efeito da combinação de antimicrobianos é significativamente inferior aos efeitos independentes de cada um deles. O sinergismo é observado quando o efeito da associação é significativamente maior do que aquele de cada um isoladamente. E uma associação antimicrobiana é aditiva ou indiferente quando os efeitos da combinação de uma associação de antimicrobianos é igual à soma de suas atividades independentes.

Deve ser salientado também que o sinergismo e o antagonismo entre antimicrobianos não é uma característica absoluta. Essas interações são frequentemente difíceis de serem previstas, variam entre as diferentes espécies e linhagens de bactérias e podem ocorrer em uma faixa estreita de concentração dos antimicrobianos.

O conhecimento do mecanismo de ação dos antimicrobianos pode auxiliar na presunção do tipo de interação que pode ocorrer quando da associação de antimicrobianos. As associações de antimicrobianos com efeito sinérgico comprovado são: (a) inibição sequencial de etapas sucessivas do metabolismo da bactéria (p. ex., sulfa + trimetoprima); (b) inibição sequencial da síntese da parede celular (p. ex., mecilinam + ampicilina); (c) facilitação da entrada na célula bacteriana de um antimicrobiano por outro (p. ex., antibiótico betalactâmico +

aminoglicosídio); (d) inibição de enzimas inativadoras (p. ex., ampicilina + ácido clavulânico); (e) prevenção do surgimento de resistência bacteriana (p. ex., eritromicina + rifampicina).

As associações de antimicrobianos que mostraram antagonismo são: (a) competição pelo mesmo sítio de ação (p. ex., macrolídios e cloranfenicol); (b) inibição de mecanismos de permeabilidade celular (p. ex., aminoglicosídios e cloranfenicol); (c) indução de betalactamases por antibióticos betalactâmicos (p. ex., imipeném e cefoxitina associados aos betalactâmicos mais antigos instáveis à betalactamase).

Assim, a associação de antimicrobianos deve ser vista com cautela. De fato, a complexidade das interações dos antimicrobianos, as diferenças dos efeitos entre as espécies de microrganismos, a dificuldade de caracterização *in vitro* do efeito antagônico ou sinérgico da associação de antimicrobianos, a relevância clínica dos achados *in vitro*, a dificuldade para predizer o efeito de uma associação de antimicrobianos contra um dado microrganismo são alguns exemplos dessas limitações.

ANTIMICROBIANOS E PERÍODO DE CARÊNCIA

Os animais de produção que são tratados com antimicrobianos devem receber atenção especial, visando impedir que os resíduos presentes nos produtos de origem animal venham a atingir a espécie humana, causando danos a sua saúde. Deve-se, portanto, obedecer ao período de carência.

Período de carência, de retirada, de depleção ou de depuração é o tempo necessário para que o resíduo de preocupação toxicológica atinja concentrações seguras. Ou, ainda, é o intervalo de tempo entre a suspensão da medicação do animal até o momento permitido para abate, coleta de ovos ou mel.

Vários fatores contribuem para a determinação do período de carência, dentre eles os constituintes da fórmula farmacêutica, a dose administrada, a via de administração e a espécie animal. A indústria farmacêutica, quando solicita o registro de um novo medicamento, fornece aos órgãos competentes os estudos sobre os resíduos teciduais, inclusive dos metabólitos, e os métodos analíticos de detecção dos resíduos para que se possa definir o período de carência.

Com a correta observância do período de carência evita-se que se atinja o **limite máximo de resíduo** (LMR). Este, por sua vez, é fixado pelo *Codex Alimentarius* (órgão da Organização Mundial da Saúde [OMS]). O *Capítulo 47* comenta e exemplifica como se calcula o limite máximo de resíduo.

Deve ser salientado que o período de carência é definido não só para os antimicrobianos, mas também para os demais medicamentos usados em animais de produção, como, por exemplo, antiparasitários (endo- e ectoparasiticidas) e anabolizantes.

BIBLIOGRAFIA

Boothe, D.M. Principles of antimicrobial therapy. In: Boothe, D.M. *Small animal clinical pharmacology and therapeutics*. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 125-149.

Boothe, D.M. Principles of antimicrobial therapy. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, v. 36, p. 1003-1047, 2006.

Brander, G.C.; Pugh, D.M.; Bywater, R.J. Jenkins, W.L. *Veterynary applied pharmacology & therapeutics*. 5. ed. Londres: Bailliere Tindall, 1991. p. 415-429.

Burch, D.G.S. Examination of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationship of orally administration antimicrobials and their correlation with the therapy of various bacterial and mycoplasmal infections in pigs. 2012. Thesis submitted in accordance with the requirements of the Royal College of Veterinary Surgeons for the Diploma of Fellowship. London.

Clarke, C.R. Antimicrobial resistance. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, v. 36, p. 987-1001, 2006.

Giguère, S.; Prescott, J.F.; Baggot, J.D.; Walker, R.D.; Dowling, P.M. Terapia antimicrobiana em medicina veterinária. São Paulo: Roca; 2010. 683 p.

Matsuyama, B.Y.; Krasteva, P.V.; Baraquet, C.; Harwood, C.S.; Sondermann, H. Mechanistic insights into c-di-GMP-dependent control of the biofilm regulator FleQ from Pseudomonas aeruginosa. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 12, n. 2, p. E209-E2018, 2016.

Morley, P.S.; Apley, M.D.; Besser, T.E.; Burney, D.P.; Ferdoka-Cray, P.J.; Papich, M.G et al. Antimicrobrial drug use in veterinary medicine. ACVIM Consensus Statement. *JVIM*, v. 19, p. 617-629, 2005.

Mouton, J.W.; Dudley, M.N.; Cars, O.; Derendorf, H.; Drusano, G.L. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 55, n. 5, p. 601-607, 2005.

Tam, V.H., Schilling, A.N., Vo, G., Kabbara, S., Kwa, A.L., Wiederhold, N.P., Pharmacodynamics of polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 49, n. 9, p. 3624-3630, 2005.

Tavares, W. *Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos*. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 1996. 792 p.

Viana, F.A.B. *Guia terapêutico veterinário.* Lagoa Santa: Editora CEM; 2014. 560 p.

Wesse, J.S.; Guguère, S.; Guardabassi, L.; Morley, P.S.; Papich, M.; Ricciuto, D.R.; Sykes, J.E. ACVIM Consensus Statement on Therapeutic Antimicrobial Use in Animals and Antimicrobial Resistance. *JVIM*, v. 29, p. 487-498, 2015.

34

Antissépticos e Desinfetantes

Márcia dos Santos Rizzo | Célia Aparecida Paulino | Silvana Lima Górniak

INTRODUÇÃO

A compreensão das enfermidades e seus germes causadores é uma preocupação que remonta aos primórdios da história da civilização humana, quando surgiram os primeiros antissépticos utilizados para o recobrimento de feridas, tais como vinho e vinagre, cobre, mel, mirra, plantas medicinais e resina, enquanto a solução de cal clorada era utilizada como substância desodorante e antisséptica para lavar as mãos antes de exames obstétricos, com o objetivo principal de evitar infecções. Na verdade, muito antes de serem conhecidas as propriedades germicidas do álcool na Idade Média, pelo alquimista Paracelsus, e do advento da teoria gérmica desenvolvida por Louis Pasteur na primeira metade do século 19, o tratamento de feridas com borras de vinho é documentado em relatos na escrita cuneiforme pelos Sumérios (cerca de 2.150 anos a.C.) e nos papiros do Antigo Egito (cerca de 1500 a.C.).

Com o advento dos trabalhos realizados por Semmelweiss, Lister e Pasteur, na segunda metade do século 19, sobre métodos antissépticos em procedimentos cirúrgicos e pasteurização, estabeleceram-se a implantação dos processos de higiene hospitalar, de esterilização física de instrumentais cirúrgicos pelo calor e de desinfecção química e as bases da microbiologia moderna, o que melhorou sensivelmente a condição de sobrevivência de pacientes humanos e animais.

Como as infecções resultam do desequilíbrio entre microrganismos existentes no organismo e a resposta imune do hospedeiro, substâncias biocidas são utilizadas tanto por sua ação antisséptica quanto desinfetante para destruir ou diminuir a quantidade de microrganismos em tecidos e materiais em geral, a fim de prevenir a progressão da infecção.

Os agentes antissépticos e desinfetantes são importantes para a saúde dos animais em diferentes sistemas de criação e de manejo (baias, galpões, estábulos, granjas, incubatórios, canis e etc.) ou, ainda, como auxiliares em certos esquemas terapêuticos neles adotados. Porém, o uso impróprio destes agentes também pode causar alterações na saúde dos animais, principalmente por seus possíveis efeitos indesejáveis, perceptíveis ou não, e que podem ser estendidos aos indivíduos que os manuseiam. Assim, um programa racional de limpeza e desinfecção, nos mais diversos sistemas de criação e manejo animal, favorece o aumento da produtividade animal, pela redução na incidência de doenças infecciosas e parasitárias e no número de animais refugados (debilitados), bem como a diminuição dos gastos com medicamentos por animal/ano e dos gastos com a mão de obra envolvida.

Os agentes desinfetantes não são usados internamente, exceto quando da aplicação interna restrita às mucosas e, neste caso, são preconizados agentes antissépticos. Tais substâncias não são usadas diretamente para tratar as doenças, pois, ao contrário de outros agentes antimicrobianos, perdem em especificidade, embora, ainda assim, sejam empregadas para prevenir infecções. Mesmo com o uso de antibióticos, sulfas e outros medicamentos anti-infecciosos, devem ser adotados bons métodos de higiene, esterilização, antissepsia

e desinfecção, para a manutenção da saúde e/ou prevenção de doenças nos animais.

Do ponto de vista de saúde pública, os antissépticos e os desinfetantes são utilizados extensivamente em hospitais e outros estabelecimentos de saúde humana e instalações animais, por meio de aplicações tópicas ou em superfícies inanimadas para o controle e prevenção de infecções, uma vez que microrganismos multirresistentes podem sobreviver por períodos prolongados de tempo em uma extensa variedade de superfícies, incluindo equipamentos médicos e locais no ambiente próximo ao paciente.

Porém, nas últimas décadas, nota-se um aumento das infecções hospitalares, também conhecidas como infecções nosocomiais, em decorrência de inadequada antissepsia ou desinfecção. Em Medicina Veterinária um efetivo programa de controle de infecção hospitalar por meio de protocolos de limpeza e desinfecção, não só em hospitais veterinários universitários, mas em clínicas particulares, funcionaria para proteger tanto a saúde animal quanto humana e, embora a frequência de incidência seja baixa, o impacto das infecções hospitalares por patógenos zoonóticos pode ser substancial para a saúde pública, dada a estreita interação das pessoas com seus animais de estimação.

É importante ressaltar que uma inadequada antissepsia da pele pode ser resultado de: (1) perda da atividade antimicrobiana intrínseca do antisséptico; (2) resistência do microrganismo (ou patógeno); (3) excesso de diluição; (4) contaminação do antisséptico. Da mesma forma, a inadequada desinfecção de equipamentos médicos, ou de ambientes e superfícies pode ser devida a: (1) perda da atividade intrínseca do desinfetante; (2) escolha incorreta do desinfetante; (3) resistência do patógeno; (4) excesso de diluição do desinfetante; (5) tempo inadequado de duração da desinfecção; (6) perda do contato entre o desinfetante e o patógeno; e (7) contaminação do desinfetante.

Assim, uma desinfecção eficaz do ambiente hospitalar torna-se fundamental para interromper a cadeia de transmissão do agente biológico, pricipalmente porque alguns destes agentes, como certos vírus respiratórios e entéricos, apresentam baixa dose infectante e são eliminados em altas concentrações, contaminando e sobrevivendo por longos períodos de tempo em superfícies no ambiente.

Apesar de tudo, a perda da sensibilidade de microrganismos aos agentes antissépticos e desinfetantes pode ser devido a uma propriedade intrínseca microbiana ou pode surgir tanto de uma mutação gênica quanto por aquisição de material genético na forma de plasmídio (para detalhes sobre resistência bacteriana, veja o *Capítulo 33*).

Contudo, é importante ressaltar que antissépticos e desinfetantes podem oferecer risco toxicológico para os animais (ou até mesmo aos seres humanos envolvidos na sua utilização), seja por meio do seu uso ou, de maneira mais frequente, pela exposição acidental, que, em animais de companhia, principalmente cães e gatos, pode ocorrer através das vias oral (a mais comum) e/ou dérmica. Porém, nem sempre a exposição excessiva aos antissépticos e/ou desinfetantes leva o animal a apresentar sinais e sintomas clínicos de intoxicação, característicos ou não, o que dificulta o diagnóstico. Outro ponto que deve ser destacado é o fato de que as interações dos princípios ativos em uma mesma formulação comercial também dificultam bastante a avaliação clínica e o tratamento de uma possível intoxicação por estes agentes.

Além disso, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), alguns desinfetantes são classificados como saneantes domissanitários, ou seja, preparações destinadas a higienização, desinfecção ou desinfestação domiciliar, para uso em ambientes públicos, lugares de uso comum e para o tratamento da água. Tais saneantes domissanitários podem ser classificados em quatro categorias: produtos com ação antimicrobiana (desinfetantes, esterilizantes, desodorizantes usados em diversos ambientes), produtos de limpeza (detergentes, sabões em barra), produtos desinfestantes (raticidas ou inseticidas, por exemplo) e produtos biológicos de uso domiciliar (saneantes utilizados para remover matéria orgânica de caixas de gordura).

Ainda, deve-se considerar que o uso contínuo de desinfetantes na água de bebida para certas espécies animais (p. ex., as aves) deve representar uma preocupação em termos da saúde animal (ganho de peso, imunidade etc.), bem como da possibilidade de permanência de resíduos na carne e ovos, que são valiosas fontes de alimentos para o próprio ser humano. Sobre este aspecto de saúde pública vale ressaltar que o uso destes agentes em equipamentos, como ordenhadeiras mecânicas, máquinas de processamento de alimentos industrializados etc. também pode, eventualmente, deixar esses resíduos em alimentos de origem animal para

consumo humano.

CONCEITOS GERAIS

Alguns conceitos são aqui abordados para melhor compreensão do processo de antissepsia e desinfecção e outros correlacionados, bem como das suas respectivas finalidades.

A **assepsia** é o conjunto de medidas empregadas para impedir a penetração e o crescimento de germes em um determinado ambiente, material, ou superfície, tornando-os livres de agentes infectantes. O significado do termo **antissepsia** está relacionado com a eliminação de microrganismos da pele, mucosa ou tecidos vivos, com auxílio de agentes antissépticos (substâncias microbicidas ou microbiostáticas).

A **desinfecção** é o conjunto de medidas empregadas para eliminação de microrganismos, exceto esporulados, de materiais, objetos ou superfícies inanimados, por meio de processo físico ou químico, com auxílio de desinfetantes.

A **esterilização** refere-se ao processo de destruição absoluta ou remoção de todos os microrganismos, inclusive esporos.

Os vários métodos de esterilização e desinfecção aplicados às instalações de criações animais são classificados por métodos físicos e químicos. Os principais métodos físicos de esterilização são calor, irradiação ultravioleta ou gama e filtração. Os métodos químicos incluem o uso de líquidos ou gases. A eficácia destas técnicas está na dependência da capacidade de destruir ou desnaturar os sistemas enzimáticos vitais dos microrganismos.

A **esterilização física**, em especial pelo calor, é mais eficaz do que a **esterilização química***,* realizada com o uso de certos desinfetantes. O calor é um método de esterilização e desinfecção bastante eficiente e conveniente, em especial o calor úmido, que tem maior poder de penetração e ação mais rápida. O calor úmido age mesmo em superfícies difíceis ou contaminadas com matéria orgânica, promovendo a coagulação e a precipitação de proteínas bacterianas, enquanto o calor seco necessita de temperaturas mais elevadas e exposição mais prolongada que o calor úmido para oxidar ou destruir os microrganismos. A luz ultravioleta também tem atividade antimicrobiana e pode ser utilizada em salas cirúrgicas e de exames clínicos; tem ação bactericida, mas não virucida.

Neste contexto, os chamados **germicidas** são agentes biocidas que inativam microrganismos e que apresentam atividades antissépticas, desinfetantes ou preservativas. A palavra **biocida** é uma terminologia genérica usada para descrever um agente químico, geralmente de largo espectro, que inativa microrganismos. Por causa desta variação na atividade antimicrobiana dos biocidas, outros termos podem ser mais específicos quanto a esta inativação, incluindo o sufixo “-stático” para se referir a agentes que inibem o crescimento microbiano (bacteriostático, fungistático e esporostático), ou o sufixo “-cida”, que se refere a agentes que destróem o microrganismo-alvo (bactericida, virucida, esporocida). Assim, um biocida em particular poderá destruir, ou até mesmo inibir o crescimento de microrganismos.

Os **desinfetantes** são substâncias utilizadas para destruir todas as formas vegetativas de microrganismos em superfícies ou objetos inanimados, mas este processo não promove necessariamente a esterilização do material. Por sua vez, os **antissépticos** são utilizados em tratamento e profilaxia antimicrobiana em tecidos, pele e mucosa, inibindo a reprodução ou a velocidade de crescimento dos microrganismos nestes locais.

Os esporos bacterianos são particularmente resistentes a muitos antissépticos e desinfetantes; todavia, existem alguns biocidas que apresentam atividade esporocida (p. ex., ácido peracético, ortoftaldeído, peróxido de hidrogênio, glutaraldeído). Ainda, alguns biocidas podem apresentar também atividade contra protozoários e algas.

O termo **preservação** está relacionado ao uso de um agente biocida com a função de prevenir a multiplicação de microrganismos em produtos formulados, incluindo alimentos e produtos farmacêuticos.

Portanto, um composto ideal seria aquele capaz de possuir todas estas propriedades: antissépticas, desinfetantes e conservantes.

Um certo número de biocidas também é usado para fins de limpeza; neste caso, **limpeza** refere-se à

remoção mecânica e/ou química de material estranho (oleosidade, umidade, matéria orgânica, poeira) de uma superfície. Tais agentes podem ser utilizados de forma isolada ou em associação com outros compostos, a fim de se prevenirem e/ou controlarem infecções.

Por outro lado, uma substância considerada **sanitizante** (ou **saneante**) não destrói ou elimina completamente todos os microrganismos; apenas reduz a concentração da contaminação microbiana em superfícies inanimadas para níveis considerados seguros para a saúde pública. Muitos sanitizantes apresentam formulação de detergente e desinfetante.

Na verdade, limpeza e desinfecção englobam a utilização de processos físicos ou químicos para reduzir, remover, inativar ou destruir microrganismos patogênicos, sendo que estes processos podem variar no seu grau de destruição dos patógenos (Figura 34.1).

Os protocolos para desinfecção podem variar, dependendo das necessidades da fazenda, granja ou clínica veterinária, o que comprova que nenhum desinfetante é adequado para todas as situações. Vale salientar que os protocolos de desinfecção diária são diferentes daqueles utilizados no controle de surtos de doenças infectocontagiosas. Entretanto, os dois métodos apresentam um componente em comum: procedimentos de limpeza e lavagem completos são necessários antes da aplicação de qualquer desinfetante.

■ **Figura 34.1** Características do processo de limpeza e desinfecção na eliminação de microrganismos patogênicos. (Adaptada de FAD PReP/NAHEMS Guidelines: Cleaning e Disinfection, 2014.)

Do ponto de vista da saúde pública, os antissépticos e desinfetantes podem apresentar eficácia e/ou eficiência de ação. A **eficácia** relaciona os objetivos a serem atingidos com os resultados efetivamente alcançados pelo uso destas substâncias, enquanto a **eficiência** relaciona os objetivos a serem atingidos com os recursos despendidos com o uso destas substâncias.

Outro aspecto importante a ser considerado em relação ao assunto é o problema da **resistência microbiana** aos antissépticos e desinfetantes. Em Medicina Veterinária, a resistência a tais compostos, assim como aos medicamentos antimicrobianos específicos (antibióticos e quimioterápicos), tem aumentado em quantidade e complexidade, como consequência do uso intensivo e abusivo de agentes antimicrobianos em geral. Além dos aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos relacionados a cada um destes compostos, outros fatores ligados aos animais e ao meio ambiente podem favorecer o aparecimento da resistência microbiana em populações animais.

Ademais, os procedimentos de desinfecção e descontaminação em estabelecimentos de saúde são essenciais no combate à propagação das infecções nosocomiais, sendo a maioria causada por organismos gram-negativos, por conta do aumento de seus mecanismos de resistência, intrínsecos e adquiridos. Associado a isto, estes organismos são capazes de crescer em superfícies como **biofilmes**. Os biofilmes são definidos como agregados estruturados bacterianos que formam matriz extracelular firmemente aderida a superfícies inanimadas e instrumentos invasivos, como cateteres e endoscópios, não sendo facilmente removidos. Os organismos que crescem nesses biofilmes são mais virulentos e se apresentam muito menos sensíveis aos antibióticos e desinfetantes (podem ser de 100 a 1.000 vezes mais resistentes), devido à proteção facilitada pela

matriz extracelular, pelas alterações fenotípicas dos mesmos e por outros mecanismos ainda incertos. Tal matriz extracelular é constituída por polissacarídeos, DNA extracelular, enzimas e outros componentes, que são excretados pelas células e formam uma camada protetora, embora a composição precisa desta matriz possa variar consideravelmente entre os microrganismos e estirpes. Portanto, para que um desinfetante possa ser totalmente eficaz em seu objetivo, os biofilmes são a forma de crescimento mais importante a ser eliminada.

Ao contrário dos medicamentos antimicrobianos, os respectivos mecanismos de ação dos antissépticos e desinfetantes não são totalmente esclarecidos. De todo modo, sabe-se que, no mínimo, alguns dos mecanismos gerais ligados aos agentes antimicrobianos específicos são aplicáveis aos antissépticos e desinfetantes, tais como: alterações nas células microbianas que levam à impermeabilidade aos biocidas, reduzindo a captação destes agentes pelos microrganismos; modificação (mutações) em locais-alvo microbianos específicos; possibilidade de resistência cruzada entre antibióticos e biocidas. Por esta razão, nos últimos anos, tem sido sugerida a rotação de agentes desinfetantes em certos ambientes, tais como hospitais, indústrias alimentícias e outros, em uma tentativa de prevenir o desenvolvimento de resistência microbiana.

O Quadro 34.1 relaciona as principais características de um antisséptico e um desinfetante ideais.

CARACTERÍSTICAS E USOS TERAPÊUTICOS DOS ANTISSÉPTICOS E DESINFETANTES

Vários fatores podem influenciar a eficácia e/ou a eficiência dos procedimentos ou agentes antimicrobianos, tais como:

- A natureza do microrganismo (bactéria, vírus, fungo etc.), seu número e a sua suscetibilidade
- O agente antimicrobiano e a sua respectiva concentração
- O tempo de exposição do microrganismo ao agente antimicrobiano
- A temperatura de uso e o pH do desinfetante
- A realização ou não de limpeza mecânica prévia de detritos e impurezas de objetos e superfícies inanimadas, ou debris celulares de superfícies corpóreas, por meio do uso de sabões e detergentes
- A presença ou não de resistência bacteriana ao agente antimicrobiano (antisséptico e/ou desinfetante).

QUADRO 34.1 Principais características para antisséptico e desinfetante ideais.

Características	Antisséptico	Desinfetante
Potência e seletividade contra os organismos-alvo	S	S
Amplo espectro de ação antimicrobiana	S	S
Atividade na presença de exsudatos inflamatórios	S	S
Atividade na presença de matéria orgânica	N	S
Ação rápida e sustentada	S	S
Baixa tensão superficial para facilitar sua aplicação	S	S
Alta penetrabilidade	S	S
Penetrabilidade em fendas e cavidades	N	S
Ausência de toxicidade para a pele ou tecidos	S	S
Não interferência em cicatrização e reparo tecidual	S	S
Hipoalergenicidade e nenhuma absorção sistêmica	S	S

Ausência de poder corrosivo para determinados materiais	S	S
Compatibilidade com sabões e outras substâncias químicas	N	S
Ausência de cor e odor	S	S
Sem capacidade de produzir manchas	S	S
Estabilidade química	N	S
Baixo custo	S	S

S: sim; N: não.

Os **antissépticos** têm amplo uso em procedimentos pré-operatórios, sendo aplicados sobre o campo cirúrgico e no preparo das mãos e dos braços do cirurgião em cirurgias assépticas, uma vez que há microrganismos sobre a superfície cutânea, aderidos a flocos de queratina, folículos pilosos, ductos sebáceos e, ainda, a material estranho aderente à pele. São também usados em vários procedimentos relativos ao manejo dos animais, bem como em várias ações de natureza clínica dos mesmos, tais como injeções, introdução de cateteres intravenosos, antissepsia de feridas, preparação de curativos e lavagem de mucosas. Além disso, alguns antissépticos como o álcool, a clorexidina e o iodo podem ser utilizados durante os cuidados na secção do cordão umbilical em animais recém-nascidos. Todavia, é importante enfatizar que a maioria dos antissépticos não auxilia na cicatrização das feridas e, ao contrário, frequentemente pode prejudicá-la.

Quando da escolha de um antisséptico, deve-se levar em consideração: sua eficácia, sua capacidade de eliminação total de bactérias residentes e transitórias, sua rapidez na ação antimicrobiana, a persistência da sua atividade, a facilidade para seu manuseio e a ausência de irritação cutânea durante seu uso. Existem vários tipos de agentes antissépticos tópicos indicados para as mais variadas situações, como aqueles usados em Medicina Veterinária, na área de saúde humana, na manipulação de alimentos, ou pelos consumidores em geral. Esses antimicrobianos tópicos são considerados como medicamentos pela FDA (Food and Drug Administration – órgão do governo americano, que controla o uso de alimentos e medicamentos) e são regulados como tal nos EUA.

Os **desinfetantes** são usados em instalações animais para controlar a infectividade do agente de doença pelo rebanho ou criações. Além disso, a desinfecção de instrumentos, roupas e equipamentos médicos, objetos, edificações, veículos de transporte e superfícies inanimadas com substâncias adequadas, após a morte de animais em decorrência de doença infectocontagiosa, torna-se uma medida preventiva para possíveis casos de reinfecções no rebanho.

O processo de desinfecção pode ser dividido em três níveis:

- **Alto**: quando o agente empregado destrói todos os vírus, fungos e bactérias, exceto as esporuladas
- **Intermediário**: nesta situação o desinfetante inativa o *Mycobacterium* e a maioria dos vírus, mas, em alguns casos, não bactérias esporuladas
- **Baixo**: o desinfetante destrói a maioria das bactérias, alguns fungos e vírus. No entanto, não mata *Mycobacterium* e esporos bacterianos**.**

Os desinfetantes podem ainda ser classificados conforme as características do material a ser desinfetado e o contato deste com o paciente, podendo também ser divididos em três categorias:

- **Críticos:** instrumentos que penetram na pele
- **Semicríticos:** tocam a membrana mucosa
- **Não críticos**: não tocam mucosa, mas pele intacta.

Nas infecções por *Mycobacterium bovis* e *Brucella abortus*, agentes capazes de sobreviver durante meses no meio ambiente, a adoção de programas de desinfecção de currais, de estábulos e demais locais de

aglomeração de animais adquire grande importância como medida complementar ao seu combate. Nas pastagens utilizadas por animais infectados que abortaram ou pariram, recomenda-se delimitar o terreno e posterior polvilhamento, por exemplo, do desinfetante hidróxido de cálcio.

No caso de suspeita de doenças zoonóticas, as carcaças dos animais devem ser incineradas ou, se houver um grande número de animais mortos, os mesmos devem ser enterrados na mesma propriedade, em local seco e com profundidade suficiente para não contaminar possível lençol freático, além de serem tratados com uma camada de cal viva ou hidróxido de cálcio. Qualquer superfície ou equipamento que tenha entrado em contato com a carcaça do animal deve ser, por exemplo, desinfetado com solução de formaldeído a 2%, ou solução de cloro ativo a 2%. Nos casos de raiva ou carbúnculo hemático (antraz), recomenda-se o uso de solução de formaldeído a 4%, ou solução de cloro ativo a 5%, com três repetições a cada hora.

Em determinadas situações, a aplicação de vapor d'água a altas temperaturas (esterilização física), associada a certos desinfetantes (esterilização química), é utilizada para controlar populações bacterianas em granjas leiteiras e laticínios. Também, os banhos dos tetos pós-ordenha, com soluções antissépticas, ajudam a remover qualquer leite residual que possa atrair moscas e fornecer um microambiente propício à proliferação bacteriana, evitando, assim, possíveis casos clínicos ou subclínicos de mastite.

Ressalte-se a importância do uso de substâncias antissépticas e/ou desinfetantes na prevenção e/ou tratamento da mastite, já que, do ponto de vista econômico e de saúde pública, os danos causados por esta doença podem ser bastante significativos.

De igual modo, o processo de desinfecção com a utilização de certos gases (peróxido de hidrogênio, brometo de metila, por exemplo), isolados ou em associação com outros agentes desinfetantes, muito utilizados em granjas de aves poedeiras e incubatórios, também é de grande interesse pelos resultados positivos que proporcionam no controle de muitos agentes microbianos. A fumigação com agentes desinfetantes pode ser utilizada para desinfecção de ambientes, mas é ineficiente em edifícios com portas e janelas mal ajustadas, ou telhados danificados. Vale ressaltar que a fumigação com formaldeído exige umidade relativa acima de 70% para sua eficácia; entretanto, devido a sua conhecida toxicidade e carcinogenicidade, este produto não é recomendado em instalações de equinos. Ainda, o processo de desinfecção por fumigação com iodeto de metila mostrou-se bastante eficiente em ambientes contaminados com esporos de *Bacillus anthracis* em temperaturas elevadas.

Assim sendo, as técnicas de desinfecção empregadas em Medicina Veterinária dependem dos objetos e dos materiais a serem desinfetados, levando-se em consideração as necessidades e a facilidade de aplicação. Dentre as principais técnicas utilizadas, destacam-se:

- **Pedilúvio**: procedimento utilizado à porta das instalações para desinfecção dos calçados das pessoas que circulam no local, sendo de uso rotineiro nas granjas avícolas e de suínos, e em granjas leiteiras, para profilaxia e controle de afecções podais
- **Rodolúvio**: técnica utilizada na entrada das granjas e outras criações animais para desinfecção dos pneus de veículos que adentram a propriedade, evitando-se a veiculação de agentes infecciosos de uma propriedade rural para a outra
- **Imersão**: procedimento de mergulhar objetos e instrumentos cirúrgicos em solução contendo desinfetante
- **Pulverização**: pulverização de desinfetante por meio de bombas costais ou sob a forma de *spray*
- **Aspersão**: o desinfetante é aspergido sobre o material a ser desinfetado. Difere da pulverização porque as partículas são menores
- **Fumigação**: emanações gasosas desinfetantes obtidas, por exemplo, com a queima de pastilhas ou pó de diversas composições, como o paraformaldeído, ou gases como dióxido de cloro, peróxido de hidrogênio e peroximonossulfato.

Ainda, o lixo e materiais de refugo devem ser removidos dos recintos onde vivem os animais, e queimados ou desinfetados quimicamente. A queima ou incineração é sempre desejável para a destruição completa de compressas ou panos de campo contaminados, bandagens, agulhas e seringas descartáveis, sendo este procedimento realizado em separado do lixo normal e, se possível, diariamente. Seringas e agulhas

hipodérmicas, quando não descartáveis, devem ser esterilizadas em autoclave e/ou associadas com uma solução desinfetante por, no mínimo, 15 min e, antes do seu uso, devem ser novamente lavadas com água destilada estéril para remover resíduos destas substâncias.

Ademais, no campo da pesquisa, seja na experimentação *in vivo* ou nos ensaios *in vitro*, os conhecimentos acerca de desinfecção e esterilização são fundamentais para os procedimentos de biossegurança laboratorial.

Ressalte-se que os profissionais envolvidos nos procedimentos de limpeza, desinfecção e descontaminação, bem como aqueles envolvidos na inspeção sanitária em estabelecimentos de saúde humana e animal contaminados por agentes infectocontagiosos, deverão fazer uso de **equipamentos de proteção individual** (EPI), tais como: luvas nitrílicas ou de nitrila (ideal para o trabalho com sustâncias químicas, especialmente com derivados de petróleo, pela sua resistência química e mecânica) com punho de 46 cm, avental descartável com mangas compridas, botas de borracha e/ou sapatilhas descartáveis, máscara facial com proteção tipo respirador e protetores oculares.

No Quadro 34.2 relacionam-se alguns antissépticos/desinfetantes usados para o controle de certas doenças de importância em Medicina Veterinária.

No Quadro 34.3 são apresentadas as medidas de desinfecção adotadas em saúde pública veterinária, como aquelas empregadas no plano de contingência para influenza aviária e doença de Newcastle. As aves dos estabelecimentos afetados devem ser submetidas à eutanásia e suas carcaças destruídas no próprio local. Também deverão ser adotadas medidas de biossegurança, como desinfecção de vestimentas, veículos e equipamentos, nos pontos de entrada e ao redor dos galpões. No caso de confirmação de influenza aviária altamente patogênica, todas as aves, ovos e produtos avícolas, incluindo ração e cama do estabelecimento, deverão ser destruídos imediatamente, para evitar a disseminação do vírus no plantel avícola nacional. Além disso, deverá ser proibida a retirada de qualquer tipo de animal existente no local (inclusive cães, gatos, equinos, bovinos, ovinos, caprinos, suínos) e, posteriormente, deverão ser realizadas limpeza e desinfecção de todas as áreas da propriedade.

PRINCIPAIS AGENTES ANTISSÉPTICOS E DESINFETANTES

A seguir são apresentados os principais agentes antissépticos e desinfetantes usados em Medicina Veterinária, classificados de acordo com seu grupo químico.

Alcoóis

Preparações. As preparações mais usadas são o álcool etílico ou etanol (álcool de cereais) e o isopropílico ou isopropanol; estas substâncias são empregadas isoladamente ou em combinação com outros agentes como, por exemplo, os antissépticos cirúrgicos.

Especialidades farmacêuticas. Alcosept-gel® e associações (Germpol®; Higivex®; Gusanol®).

Mecanismo de ação. Os alcoóis promovem a coagulação (desnaturação) das proteínas celulares solúveis (são agentes desnaturantes proteicos) e diminuem a tensão superficial com remoção de lipídios, inclusive a membrana lipídica dos envelopes de alguns vírus. Alguns microrganismos sofrem lise na presença de alcoóis, pois promovem a dissociação de íons hidrogênio livres e alteram o pH do microambiente para o microrganismo.

QUADRO 34.2 Alguns antissépticos e desinfetantes usados para o controle das principais doenças de interesse em Medicina Veterinária.

Doença	Antissépticos/desinfetantes recomendados
Antraz (carbúnculo)	Solução de ácido clorídrico a 2,5% (para desinfecção de peles de animais antes do curtimento)
Brucelose	Hidróxido de cálcio a 15%; cresóis a 5%; fenol a 1%; formol a 5%; hipoclorito de cálcio a 2,5%; hipoclorito de sódio a 2,5%; soda cáustica a 2 a 3%
Coccidiose	Sulfonato de clorocresol; metilbromato

Criptosporidiose: *Cryptosporidium parvum* (oocistos)	Ox-Virin® (25% de peróxido de hidrogênio, 5% de ácido peracético) a 5% por 120 min (curral, galpões aviários, utensílios); Ox-Agua® (48% de peróxido de hidrogênio, 0,05% de nitrato de prata) a 3% por 30 min (tanques, cisternas, tubulações e bebedouros)
Dermatofitose canina (*Microsporum canis* e *Trichophyton* spp.)	Hipoclorito de sódio (diluição de 1:32 ou 1:100); peróxido de hidrogênio acelerado (Oxivir na diluição de 1:16); peroximonossulfato de potássio a 2% (recomendados para a descontaminação de canis, deixando o desinfetante em contato com as superfícies durante 10 min)
Doença de Marek	Formaldeído; fenol; ácido cresílico; hidróxido de sódio; derivados do cloro
Doença de Newcastle	Formaldeído; cloramina; soda clorada
Doença vesicular suína	Carbonato de sódio a 4%; carbonato de sódio a 4% com silicato de sódio a 0,1%; hidróxido de sódio a 2%; hipoclorito de sódio até 12,5%
Encefalopatia espongiforme bovina e *scrapie*	Solução a 2N de hidróxido de sódio ou solução de cal clorada 50.000 ppm por 1 h a 20°C para superfícies. A OIE recomenda solução de 1 a 2N de hidróxido de sódio ou solução com elevada concentração de hipoclorito de sódio contendo 2% de cloro disponível, seguida de tratamento em autoclave a 138°C por 18 min para equipamentos
Febre aftosa	Formaldeído; hidróxido de sódio a 2%; óxido de cálcio a 5%; carbonato de sódio a 4%; iodofor; cresóis a 10%; hexaclorofeno; hipoclorito de sódio e ácido cítrico a 2%; solução de sal triplo de monopersulfato de potássio; Virkon® S a 2%
Gastrenterite infecciosa	Formaldeído; misturas de hidróxido de sódio com hipoclorito de sódio
Influenza aviária	Álcool a 70%; hipoclorito de sódio a 1%; hipoclorito de cálcio; cloramina-T
Laringotraqueíte infecciosa	Cloreto de benzalcônio
Leptospirose	Fenóis; ácidos
Peste suína africana	Ortofenilfenol; formulações desinfetantes contendo o mínimo de 1.000 ppm de hipoclorito de sódio
Peste suína clássica	Formulações desinfetantes contendo o mínimo de 1.000 ppm de hipoclorito de sódio
Raiva	Iodopovidona; clorexidina; álcool iodado; hipoclorito a 2%; formol a 10%; glutaraldeído a 1 a 2%; creolina a 1%; fenol; ácido clorídrico a 5%
Salmonella spp. aviária	Solução de formalina a 10% (pulverização em utensílios e instalações comerciais de granjas poedeiras)
Tuberculose	Hidróxido de cálcio a 20%; cresóis a 5%; fenol a 5%; formol a 7,5%; hipoclorito de cálcio e hipoclorito de sódio a 5%; soda cáustica entre 2 e 3%
Varíola aviária	Formaldeído; metilbrometo; álcool feniletílico
Varíola ovina e caprina	Carbonato de sódio a 4%; carbonato de sódio a 4% com silicato de sódio a 0,1%; hidróxido de sódio a 2%; hipoclorito de sódio até 12,5%

QUADRO 34.3 Procedimentos de desinfecção a serem utilizados de acordo com o equipamento, a instalação e o material biológico, segundo o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA, 2007).

Item a ser desinfetado ou destruído	Desinfetante e/ou procedimentos

Aves mortas e carcaças	Enterrar ou incinerar e cobrir com soda cáustica ou cal virgem
Galpões, instalações e equipamentos	Sabões ou detergentes, agentes oxidantes ou ácidos
Pessoal e tratadores	Sabões ou detergentes
Equipamentos elétricos	Formaldeído
Tanques de água	Drenar para o campo, se possível
Ração	Enterrar
Efluentes e cama	Incinerar ou enterrar, usar agentes ácidos e/ou alcalinos
Alojamentos	Sabões ou detergentes ou agentes oxidantes
Veículos e maquinário	Sabões ou detergentes ou ácidos
Vestimentas	Sabões ou detergentes, agentes oxidantes ou ácidos
Pisos	Soda cáustica ou cal

Espectro de ação. Os alcoóis são potentes bactericidas contra micobactérias e formas vegetativas de bactérias gram-positivas e gram-negativas, vírus envelopados e fungos, porém, não apresentam ação contra esporos e vírus não envelopados, o que os caracteriza apenas como antissépticos e desinfetantes, mas sem propriedade esterilizante. Em geral, o álcool isopropílico é considerado mais eficaz contra bactérias, enquanto o álcool etílico é mais potente contra vírus. O álcool etílico parece ser um dos melhores antissépticos e desinfetantes conhecidos. A água é essencial para a atividade dos alcoóis, daí serem usados em soluções que variam de 50 a 75%; porém, são mais eficazes na ausência de sujeiras e material orgânico. Devido à sua capacidade de solubilizar a gordura, o álcool exerce efeito sinérgico quando em combinação com outros antissépticos e desinfetantes, como a cloramina e outros.

Usos principais. Os alcoóis são utilizados como solventes e antissépticos, e também como desinfetantes, sozinhos ou em combinação com outros agentes, sendo amplamente usados na antissepsia cirúrgica. O álcool é classificado como desinfetante de nível intermediário e devido à praticidade de uso. É encorajada a sua aplicação na desinfecção de superfícies de mobiliários e equipamentos, termômetros, diafragmas e olivas de estetoscópios, bandejas de medicação, ampolas e frascos de medicamentos e fibra óptica de endoscópios. Quando associado a algum emoliente, o álcool tem sua atividade bactericida prolongada por meio do retardamento da sua evaporação, com diminuição também do ressecamento e da irritação provocados na pele pelo uso repetido.

Vantagens. Os alcoóis são ótimos solventes para outros agentes germicidas, aumentando a eficácia bactericida destas soluções; têm baixo custo e são praticamente atóxicos quando usados topicamente. O álcool é considerado um antisséptico excepcional para higienização das mãos.

Desvantagens. Os alcoóis têm baixa atividade fungicida e virucida; baixa penetrabilidade; são muito desidratantes, ressecando a pele e os tecidos; e não devem ser usados para limpeza de ferimentos abertos, já que promovem a desnaturação de proteínas e formam um envoltório protetor sobre possíveis microrganismos presentes no tecido lesado. Os alcoóis podem provocar ressecamento de plásticos e borrachas e opacificação de materiais acrílicos. Além disso, os alcoóis são voláteis e de rápida evaporação na temperatura ambiente, sendo ainda altamente inflamáveis.

Halógenos e compostos halogenados

São usados como germicidas, por suas propriedades oxidantes. Os mais importantes compostos são o iodo, o cloro e seus respectivos derivados.

Iodo e derivados

Preparações. O iodo livre é muito pouco solúvel em água e, por isso, é usado em certas preparações contendo substâncias que aumentam sua solubilidade. São elas:

- Tintura de iodo (solução 2% de iodo livre + 2,4% de iodeto de sódio em 50% de álcool etílico)
- Tintura de iodo forte (solução 7% de iodo livre)
- Solução de iodo (2% de iodo livre + 2,4% de iodeto de sódio)
- Solução concentrada de iodo ou solução de lugol (5% de iodo livre + 10% de iodeto de potássio em solução aquosa)
- Solução de iodo-propilenoglicol (para evitar o ressecamento da pele)
- Iodofórmio
- Iodocresol
- Iodóforos (iodopovidona e iodofor).

Mecanismo de ação. Iodo e derivados causam desnaturação e precipitação de proteínas e oxidação de enzimas essenciais, interferindo nas reações metabólicas vitais do microrganismo; o iodo interage ainda com ácidos graxos insaturados, alterando as propriedades de lipídios em seu papel na estabilização de membranas.

Espectro de ação. Iodo e derivados apresentam atividade bactericida contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, além de virucidas e fungicidas; também são ativos contra *Mycobacterium* spp., além de serem efetivos contra esporos bacterianos, quando em exposição prolongada (mínimo de 15 min).

Usos principais. Iodo e derivados são usados como antissépticos tópicos em tecidos antes de procedimentos cirúrgicos. A tintura de iodo (2%) é um excelente agente antisséptico e a tintura de iodo forte (7%) tem maior ação antisséptica, mas é irritante e tem maior aplicabilidade em animais de grande porte. Quando combinados com detergente formam os iodóforos que são utilizados como desinfetantes de material cirúrgico, para limpeza de pisos, de superfícies de trabalho e de utensílios em geral. Os iodóforos podem também ser usados como antissépticos; assim vêm sendo amplamente empregados no controle da mastite, quando incorporados em banhos de tetos e para lavagem de úberes; todavia, este uso deve ser visto com cuidado, pois pode deixar resíduos de iodo no leite das vacas tratadas. O iodóforo iodopovidona está presente em muitas especialidades farmacêuticas de uso em Medicina Veterinária, embora a Food and Drug Administration (FDA) não aprove nenhum destes preparados para uso em animais produtores de alimentos.

Tinturas ou soluções de iodo

O iodo é considerado o mais eficiente antisséptico desde 1893, quando foi usado pela primeira vez para o tratamento de feridas supuradas. Entretanto, como o iodo frequentemente causa irritação e descoloração da pele, os iodóforos vêm substituindo amplamente o iodo como componente ativo dos antissépticos.

As soluções de iodo podem ser alcoólicas (tinturas) ou aquosas, variando a concentração entre 1 e 7%. São usadas como antisséptico e evita-se o uso como desinfetante, porque são corrosivas para utensílios de metal.

Especialidades farmacêuticas. Iodo ativo (Iodolan®; Iodecal®; Lorasol®; Iodo-glicerinado®).

Desvantagens. As tinturas ou soluções de iodo podem causar dermatite em indivíduos hipersensíveis e são irritantes para a pele e tecidos. Sabe-se que concentração maior do que 3% de iodo pode ser cáustica para a pele, causando queimaduras quando da oclusão de feridas por bandagens, podendo, ainda, favorecer a infecção. O iodo pode atrasar a cicatrização de feridas. Os compostos de iodo mancham a pele e roupas. Usados como desinfetantes, as soluções de iodo são corrosivas para utensílios de metal, se deixados em contato por tempo muito prolongado.

Iodóforos

A partir da década de 1950, descobriu-se que a associação de polivinil-pirrolidona com uma substância surfactante (*i. e.*, que diminui a tensão superficial da água), poderia solubilizar o iodo e formar compostos germicidas, como os iodóforos (ou portadores de iodo). Estas soluções de iodóforos, que são combinações de

iodo com detergentes, agentes umedecedores, solubilizantes e outros carreadores, conservam as características germicidas do iodo. Os iodóforos têm sido usados tanto como antissépticos quanto desinfetantes. Porém, as formulações de antissépticos iodóforos contêm menos iodo livre do que nas formulações para desinfetantes.

Especialidades farmacêuticas. Iodofor (Biocid®; Biofor®; Iodophor®; Germicid®; Lasocide®) e iodopovidona (Povidon®; Povi-derm®; Povidine-tintura®; Povidine-tópico®; Braunoderm®).

Espectro de ação e usos principais. As soluções de iodo-povidona, por exemplo, são normalmente utilizadas para lavagem de feridas, por seu amplo espectro de ação antimicrobiana. O iodo livre contribui para a atividade bactericida dos iodóforos, e diluições de soluções de iodóforos demonstram maior rapidez na ação bactericida do que as soluções concentradas.

Vantagens. Quando comparados às tinturas e às soluções de iodo, os iodóforos (em especial, a iodopovidona) são menos irritantes para a pele e tecidos do animal, se forem usados de forma apropriada; são mais estáveis à temperatura ambiente; menos inativados pela matéria orgânica; menos corrosivos para metais; são quase inodoros; não mancham panos de campos e outros tecidos; mantêm maior ação germicida residual que as tinturas e soluções de iodo, e raramente provocam reação alérgica.

Desvantagens. A iodopovidona (iodóforo) tem limitada ação residual; daí a necessidade de se repetirem as aplicações diárias, em feridas, a cada 4 a 6 h. Este agente também pode ser absorvido sistemicamente através da pele e mucosas, ocasionando um aumento na concentração de iodo, o que pode levar a disfunções tireoidianas transitórias, principalmente quando a função renal estiver comprometida, impedindo a excreção do excesso de iodo. Por outro lado, trabalho experimental evidenciou que a iodopovidona causa picnose de neutrófilos e previne a agregação e proliferação de fibroblastos, o que pode ser prejudicial para a cicatrização de feridas; por isso, para irrigar feridas, este iodóforo deveria ser usado apenas em soluções diluídas seguidas de irrigação com solução salina.

Cloro e derivados

O cloro elementar não tem uso clínico, mas alguns compostos geram o ácido hipocloroso (HOCl) de maneira gradual e podem ser usados na desinfecção de material cirúrgico e outros utensílios. A eficácia destes está relacionada com a rapidez e intensidade com que é liberado o ácido hipocloroso; sabe-se que sua eficácia aumenta quando diluído em água aquecida. Os derivados do cloro podem ser orgânicos (como a cloramina) ou inorgânicos (como o hipoclorito de sódio e cálcio). O hipoclorito, o desinfetante clorado mais utilizado, está disponível na forma líquida (hipoclorito de sódio), ou sólida (hipoclorito de cálcio).

Preparações. As mais utilizadas são apresentadas a seguir:

- Solução de hipoclorito de sódio (5% de hipoclorito de sódio em água)
- Hipoclorito de cálcio (2 a 5% de cloro ativo)
- Cloramina-T (pode conter 0,5 ou 1% de cloro ativo)
- Dicloramina-T (29% de cloro ativo)
- Clorazodina (azocloramida – 38% de cloro ativo)
- Cal clorada (cloreto de cal – mistura de hipoclorito de cálcio com cloreto de cálcio).

Especialidades farmacêuticas. Clorofenol-desinfetante em pó®; Bioclor®.

Mecanismo de ação. O cloro elementar reage com a água e libera o ácido hipocloroso em sua forma não dissociada (não iônica), que tem a capacidade de penetrar na célula bacteriana e liberar o oxigênio nascente, o qual oxida componentes essenciais do protoplasma bacteriano, causando a morte desta célula. É possível, também, que o cloro se combine com as proteínas da membrana celular ou do protoplasma, formando compostos de cloro (cloronitrogenados), que são tóxicos para os microrganismos. Entretanto, o mecanismo de ação mais aceito refere-se à capacidade do cloro de inibir certos sistemas enzimáticos vitais para o metabolismo bacteriano, por meio da oxidação dos grupos sulfidrila (-SH) dos aminoácidos sulfurados, presentes nas enzimas bacterianas. Esta ação justifica o fato de que os teores residuais de cloro na água de bebida são suficientes para eliminar formas vegetativas bacterianas, embora não explique a relativa ação esporicida deste agente.

Espectro de ação. O cloro tem boa ação fungicida, algicida, protozoocida, virucida e contra formas vegetativas de bactérias, mas não é tão efetivo contra esporos bacterianos; as soluções de cloro têm rápida ação bactericida. A atividade do cloro aumenta na presença de água quente ou fervente. O dióxido de cloro é relativamente mais esporicida do que o ácido hipocloroso e pode ser útil como desinfetante e esterilizante.

Usos principais. Os compostos clorados são usados na cloração da água de bebida (para consumo humano e de animais) e de água para uso industrial (inclusive em indústrias de alimentos), na antissepsia de feridas, na lavagem de mucosas, equipamentos, ambientes etc. O dióxido de cloro tem sido usado em abastecimento de água hospitalar.

Vantagens. O cloro é relativamente barato; tem ação rápida; é efetivo em altas diluições contra ampla variedade de microrganismos; é relativamente não tóxico nas diluições de uso; há facilidade na sua preparação e aplicação; sua concentração é facilmente determinada e pode ser usado até mesmo no tratamento da água.

Desvantagens. O cloro é corrosivo para metais e roupas, além de descolorante; o vapor liberado dos compostos de cloro é forte e desagradável e pode irritar os olhos e outras membranas mucosas expostas, se forem usados em locais pouco ventilados. Além disso, quando misturado com amônia ou ácidos, presentes em certos produtos de limpeza, libera um gás clorado tóxico; pode ser irritante para a pele quando a exposição for um tanto prolongada; é inativado rapidamente na presença de matéria orgânica (como fezes, sangue, pus, leite etc.), calor e luz. As soluções de cloro devem permanecer em contato, por muitos minutos, com a área ou objeto a ser descontaminado, para a total destruição dos microrganismos patogênicos, sendo instável ao armazenamento.

Cloraminas

Especialidades farmacêuticas. Disifin® (cloramina-T).

Espectro de ação. As cloraminas têm maior poder desinfetante sobre bactérias aeróbicas e anaeróbicas do que outros desinfetantes. Além de bactericida, a cloramina também é virucida, fungicida e esporicida (destrói esporos de *Clostridium difficile*).

Usos principais. O maior uso das cloraminas é na desinfecção de roupas hospitalares, equipamentos leiteiros, lavagem de úberes ou mesmo para irrigar porções do sistema urinário, útero e feridas contendo restos supurados; podem também ser usadas para antissepsia de pele e ferimentos.

Vantagens. São menos irritantes e mais estáveis que as soluções de hipoclorito.

Desvantagens. São instáveis em água e liberam lentamente o cloro, que está disponível entre 25 e 29% (dependendo da formulação).

Soluções de hipoclorito de sódio

Especialidades farmacêuticas. Colix®; líquido ou solução de Dakin®.

Espectro de ação. Bactericida, virucida e desodorizante.

Usos principais. Essas soluções podem ser antissépticas, desinfetantes e esterilizantes, dependendo da concentração e do tempo de contato. A solução diluída é usada para limpeza de ferimentos, como desinfetante em preparações para diálise peritoneal ou de instrumentos cirúrgicos, para desinfecção de roupas e equipamentos de laticínios e para a desinfecção de águas de consumo.

As soluções de hipoclorito de sódio estão presentes em muitos produtos de uso doméstico e são indicadas para desinfecção de alimentos e de superfícies que entram em contato com alimentos, ou de áreas ou materiais sujeitos a contaminação por certos tipos de vírus, uma vez que o cloro é capaz de destruir vírus com ou sem envelope lipídico (é o desinfetante de escolha contra vírus entéricos, como o parvovírus). Também podem ser usadas para tratamento de tecidos necrosados, onde facilitam sua remoção e têm efeito desodorizante. As soluções de hipoclorito de sódio (NaClO) variam de 1 a 15% e liberam entre 1 e 5% de cloro livre. A solução de NaClO a 0,5% (hipoclorito de sódio diluído e modificado de Dakin ou líquido ou solução de Dakin) é muito usada em Medicina Veterinária para irrigação de abscessos ou feridas, com a finalidade de promover a sua limpeza e antissepsia; esta solução tem poder bactericida e liquefaz o tecido necrótico das feridas.

Além disso, outras soluções, como as de hipoclorito de cálcio, são desinfetantes usados em recintos e

utensílios visando ao controle de doenças infecciosas graves, como o tétano, o carbúnculo, a tuberculose etc.

Vantagens. São soluções pouco tóxicas, pouco irritantes e de baixo custo.

Desvantagens. Têm odor forte; são corrosivas para metais e parcialmente inativadas na presença de matéria orgânica. Estudos *in vivo* e *in vitro* têm mostrado que o líquido de Dakin (NaClO-0,5%) pode prejudicar a função de neutrófilos, fibroblastos e células endoteliais, retardando a reepitelização (regeneração) e a cicatrização (formação do tecido de granulação) tecidual.

Cal clorada

Especialidades farmacêuticas. Cloreto de cal – pó alvejante.

Usos principais. A cal clorada consiste em uma mistura de cloreto de cálcio e hipoclorito de cálcio, que libera 30% de cloro, útil para a desinfecção de instalações e alojamentos.

Vantagens. A cal clorada é ideal para destruição de carcaças infectadas e de microrganismos patogênicos em matéria orgânica.

Desvantagens. É altamente irritante; instável à exposição ao ar e pela evaporação do gás de cloro e, ainda, pode ser inativada pela matéria orgânica, razão pela qual deve ser espalhada em excesso, quando da desinfecção de instalações e alojamentos de rebanhos.

Agentes oxidantes

Os agentes oxidantes têm ação antimicrobiana por suas propriedades de oxidação, desnaturando proteínas e lipídios que causam desorganização da membrana do microrganismo. Os desinfetantes formulados com peróxidos são considerados de amplo espectro.

Peróxido de hidrogênio ou água oxigenada (H_2O_2)

O peróxido de hidrogênio é um biocida extensamente utilizado para desinfecção, esterilização e antissepsia, devido a suas propriedades bactericidas, virucidas, esporicidas e fungicidas. Como um desinfetante de amplo espectro, o peróxido de hidrogênio veiculado pelo ar (vapor ou névoa seca) é ativo contra a maioria dos patógenos envolvidos com as infecções nosocomiais.

Preparações e especialidades farmacêuticas. Dentre as preparações e especialidades contendo peróxido de hidrogênio são citadas as soluções aquosas a 3% e 6% que liberam, respectivamente, 10 e 20 volumes de oxigênio (água oxigenada 10 e 20 volumes); no caso do uso industrial, a concentração da solução de peróxido de hidrogênio é de 30%. Mais recentemente, uma nova tecnologia automatizada de descontaminação utilizando o peróxido de hidrogênio na forma de vapor vem ganhando espaço em instalações médicas e veterinárias, pelo fato de eliminar a dependência de recursos humanos para garantir a distribuição, tempo de contato e processo de repetitividade da desinfecção, melhorando, assim, a eficácia do agente biocida.

Mecanismo de ação. O peróxido de hidrogênio induz a produção do radical livre hidroxila, promovendo peroxidação lipídica de membrana, lise de DNA e de outros componentes celulares essenciais. A catalase produzida por microrganismos aeróbicos e anaeróbicos facultativos, que possuem sistema citocromo, pode proteger o patógeno do radical hidroxila pela conversão do peróxido de hidrogênio em água e oxigênio molecular. Porém, esta resistência pode ser sobrepujada pela concentração de peróxido de hidrogênio utilizada para a desinfecção.

Espectro de ação. O peróxido de hidrogênio, como desinfetante, é ativo contra um grande número de microrganismos, incluindo bactérias, leveduras, fungos, vírus e esporos. Em geral, é mais ativo contra bactérias gram-positivas do que gram-negativas. Entretanto, a presença de catalase e outras peroxidases nestes microrganismos pode aumentar a tolerância ao peróxido de hidrogênio em concentrações mais baixas; altas concentrações de peróxido de hidrogênio (10 a 30%) e tempo de contato prolongado são necessários para uma atividade esporicida e micobactericida. O peróxido de hidrogênio na forma de vapor tem ação virucida para vírus estruturalmente distintos, como calicivírus felino, coronavírus da gastrenterite transmissível de suínos, vírus da influenza aviária e vírus da influenza suína. Como antisséptico, a solução de peróxido de hidrogênio a 3% libera oxigênio, quando em contato com a catalase presente na superfície de feridas e membranas mucosas, promovendo uma ação efervescente que auxilia na remoção de debris celulares e exsudatos. Todavia, a ação

antimicrobiana é de curta duração e limitada à camada superficial da ferida; por isso, é um agente recomendado no tratamento inicial de feridas contaminadas suscetíveis a infecção por esporos clostridianos.

Usos principais. O peróxido de hidrogênio (ou água oxigenada) é usado principalmente por seu efeito antisséptico; soluções a 3 ou 6% são bactericidas e virucidas e em concentrações de 10 a 25% são esporicidas. Este agente pode ser útil para remover coágulos das feridas e para auxiliar na hemostasia. Embora sua utilidade como antisséptico seja limitada, o aumento da aplicação de peróxido de hidrogênio como desinfetante vem sendo observado no tratamento de água e instalações de processamento de alimentos. Além disso, soluções entre 6 e 25% são consideradas esterilizantes químicos promissores para instrumentos dentários e cirúrgicos. Ainda, o peróxido do hidrogênio, tanto na forma de vapor quanto na forma de névoa seca, tem se mostrado bastante eficiente na desinfecção de superfícies inanimadas hospitalares, inclusive em locais de difícil acesso para os procedimentos de limpeza, além de a eficácia da desinfecção ocorrer sem a dependência de pessoal envolvido com a limpeza no estabelecimento de saúde.

Vantagens. O peróxido de hidrogênio é uma substância com baixo poder de penetração através da pele e uma das mais difundidas para a limpeza de feridas e úlceras. As formulações de peróxido de hidrogênio a 3% comercialmente disponíveis são estáveis e apresentam capacidade desinfetante eficiente, quando utilizadas em superfícies e objetos inanimados. Quando acondicionado adequadamente (em frascos escuros e sem incidência de luz), a perda de potência antisséptica e desinfetante da solução de peróxido de hidrogênio é menor que 2% ao ano à temperatura ambiente. O peróxido de hidrogênio tem baixa toxicidade e não promove corrosão na maioria das superfícies e materiais inanimados, uma vez que se degrada em oxigênio e água.

Desvantagens. A água oxigenada é irritante para os olhos e mucosas; a presença da catalase, enzima integrante do sangue e da maioria dos tecidos, inativa o peróxido, o que limita seu uso como antisséptico, além de ser tóxica para os fibroblastos, podendo retardar a cicatrização de feridas. As sujidades biológicas presentes em superfícies hospitalares reduzem a eficácia da desinfecção pelo peróxido de hidrogênio veiculado pelo ar, devendo ser a limpeza manual prévia destes sítios um procedimento adicional a este método de desinfecção. Além disso, os biofilmes são uma preocupação para produtos antissépticos e desinfetantes à base de peróxido de hidrogênio em concentrações mais baixas, pois são incapazes de erradicá-los. Na tentativa de contornar o problema, existem formulações de desinfetantes à base de peróxido de hidrogênio contendo ingredientes adicionais, tais como prata, etanol e ácidos, que aumentam a eficácia das formulações à base de H_2O_2, permitindo sua penetração à estrutura do biofilme e afetando os componentes de sua matriz.

Ácido peracético

Preparações e especialidades farmacêuticas. É um composto peroxigênico disponível comercialmente em formulações líquidas contendo somente ácido peracético a 0,35%, ou em associações com peróxido de hidrogênio e ácido acético (Sterilife® – contém ácido peracético e peróxido de hidrogênio).

Mecanismo de ação. Tal como o peróxido de hidrogênio, o ácido peracético promove desnaturação proteica e enzimática e aumenta a permeabilidade da membrana celular por ruptura das ligações sulfidrila (-SH) e pontes dissulfeto (S-S).

Espectro de ação. O ácido peracético é considerado um desinfetante de alto nível e mais potente que o peróxido de hidrogênio, sendo esporicida, bactericida, virucida e fungicida em baixas concentrações (< 0,3%).

Vantagens. O ácido peracético não sofre decomposição por peroxidases bacterianas, como o peróxido de hidrogênio, e continua efetivo na presença de matéria orgânica. Além disso, sua principal aplicação é como esterilizante, utilizado a baixas temperaturas, para equipamentos como endoscópios, fibroscópios e materiais termorresistentes, em substituição ao glutaraldeído; não deixa resíduos nos equipamentos e pode ser usado como esterilizante de superfícies. Também é utilizado na indústria de alimentos, incluindo frigoríficos (de bovinos e aves) e fábricas de laticínios. Soluções de ácido peracético a 0,2%, aplicadas com compressas, são eficazes na redução da população microbiana de feridas gravemente contaminadas.

Desvantagens. Biocida corrosivo para equipamentos de cobre, latão, aço e ferro galvanizado, mas tal efeito pode ser minimizado com a correção do pH da solução desinfetante; pode reagir com borracha natural ou sintética, causando a liberação de compostos carcinógenos potenciais. O ácido peracético torna-se instável quando diluído em água, reduzindo sua capacidade desinfetante. Ainda, o ácido peracético em sua forma pura é

extremamente instável e torna-se explosivo, e para contornar este problema, formulações mais modernas apresentam misturas de ácido peracético, peróxido de hidrogênio e/ou ácido acético, cujo nível de ácido peracético (ingrediente ativo) é geralmente ao redor de 0,25% ou menos.

Peroximonossulfato

Os produtos formulados com peroximonossulfato são de amplo espectro e com alguma eficácia na presença de matéria orgânica.

Preparações. Disponível comercialmente como um composto tamponado de peroximonossulfato com a adição de agentes tensoativos e de ácidos orgânicos e inorgânicos (peroximonossulfato de potássio, cloreto de sódio e surfactante). O produto é utilizado em solução concentrada a 1% e com pH de 2,6 (Virkon® S).

Mecanismo de ação. Sua atividade baseia-se em um sistema tampão que interage com o ácido peroxigênio contendo uma elevada porcentagem de surfactante (composto tensoativo), promovendo a oxidação das ligações de sulfeto das proteínas estruturais e enzimáticas do microrganismo, o que causa disfunção e ruptura da membrana celular.

Espectro de ação. O peroximonossulfato tem se mostrado eficaz durante a nebulização direta de superfícies de difícil acesso e em soluções de pedilúvio, superfícies em geral, equipamentos e veículos, sendo considerado um desinfetante moderno com excelentes propriedades bactericidas e virucidas, além de ser efetivo contra todas as famílias de vírus que acometem os animais, como influenza aviária, doença de Newcastle, febre suína clássica e febre aftosa. Todavia, o peroximonossulfato não deve ser utilizado para aplicações cutâneas.

Vantagens. Composto relativamente seguro, com baixa toxicidade e sua formulação em pó é ideal para a diluição no local do foco de doenças epizoóticas; pode ser aspergido sobre áreas molhadas ou pantanosas, mas a concentração desinfetante obtida deste modo não pode ser controlada com precisão. Os subprodutos originados da degradação dos componentes ativos são relativamente inofensivos ao meio ambiente.

Desvantagens. Durante a preparação da formulação em pó poderá ocorrer irritação de membranas mucosas da pessoa que estiver manipulando o composto, devendo ser usados EPIs para a face e olhos. Uma vez diluída, a solução resultante torna-se instável, com a degradação pela metade do poder de ação de uma solução a 1% após 6 dias. Além disso, pode ser corrosivo para aço, ferro e concreto.

Aldeídos

Vários aldeídos apresentam atividade bactericida, tuberculocida, fungicida, esporicida e virucida e são usados como desinfetantes e esterilizantes. As preparações mais utilizadas são apresentadas a seguir:

- Solução de formaldeído (contém cerca de 40% do gás formaldeído em álcool metílico)
- Glutaraldeído ou glutaral (soluções a 1 e 2%)
- Ortoftalaldeído.

Formaldeído

Preparações. Também conhecido como aldeído fórmico, formalina, formol ou oximetileno; o formaldeído é usado como desinfetante e esterilizante em formulação líquida e gasosa.

Especialidades farmacêuticas. A comercialização ocorre principalmente como solução aquosa de formalina, que contém 37% de formaldeído em sua formulação.

Mecanismo de ação. Mesmo em baixas concentrações o formaldeído produz acúmulo do 1,3-tiazina-4-ácido carboxílico, um inibidor da formação do aminoácido metionina, ou exerce ação tóxica direta contra microrganismos, ao passo que, em concentrações mais altas, o formaldeído precipita proteínas, alquilando os grupos sulfidrila e amino.

Espectro de ação. Em baixas concentrações o formaldeído é bacteriostático e em soluções mais fortes é bactericida, esporicida e fungicida; tem ação contra *Mycobacterium* spp. e inativa muitos vírus; é um germicida eficiente, mas de ação lenta contra bactérias, fungos e vírus. As soluções de formaldeído contendo alcoóis etílico ou isopropílico aumentam o poder germicida do formaldeído.

Usos principais. O formaldeído não deve ser usado como antisséptico; o principal uso atualmente é para desinfecção de equipamentos de hemodiálise (solução de formaldeído entre 1 e 2%) e áreas contaminadas. Tem a capacidade de transformar toxinas em toxoides ou anatoxinas, anulando os efeitos das toxinas, mas conservando seu poder antigênico, sendo, portanto, usado na preparação de vacinas (p. ex., contra poliovírus e influenza). É usado também para fixação de peças histológicas e como agente embalsamador. O paraformaldeído, um polímero sólido do formaldeído, pode ser vaporizado pelo calor, cuja finalidade é a descontaminação gasosa de cabines biológicas de fluxo laminar, quando o trabalho de manutenção ou trocas de filtro requer acesso à parte selada do gabinete. O uso da formalina a 10%, aplicada na forma de *spray,* é bastante eficiente em instalações de produção de ovos comerciais e reduz, de forma significativa, focos de infecção por *Salmonella* spp. em utensílios. Pelo fato de o formaldeído ser um carcinógeno potencial, sua manipulação é limitada a áreas passíveis de sofrerem processos de desinfecção e esterilização, além de a concentração da exposição média ao formaldeído para os seres humanos ser de 8 h para 0,75 ppm. Ainda, há um segundo limite de exposição a curto prazo admissível para o manipulador do formaldeído em 2 ppm, que é o máximo de exposição permitido por um período de 15 min.

Vantagens. O formaldeído não é corrosivo para metais, tintas e tecidos, o que pode garantir a permanência de materiais imersos na solução por períodos mais longos; tem baixa toxicidade sistêmica, apesar de muito corrosivo localmente; forma uma solução incolor e tem baixo custo.

Desvantagens. Apesar de a solução de formaldeído-álcool ser um esterilizante químico e a solução apenas de formaldeído ser considerada um desinfetante de alto nível, seu uso em assistência médica é limitado por conta de seu vapor irritante e odor pungente (difícil de suportar). O formaldeído tem ação muito lenta contra esporos bacterianos; é menos eficiente na presença de matéria orgânica e é um gás irritante para a pele e mucosas (principalmente ocular e nasal). A exposição crônica ao formaldeído pode causar alterações de pele (dermatite e prurido) e problemas respiratórios (asma), além de ser considerado um carcinógeno potencial. É muito tóxico para peixes, portanto, não deve ser empregado para nenhum tipo de desinfecção na piscicultura. Devido aos seus efeitos nocivos sobre o homem, a realização da desinfecção com formaldeído em instalações e equipamentos deve ser manuseada por profissionais treinados e habilitados, respeitando o tempo de exposição máximo preconizado pelas autoridades de saúde, e em áreas com boa ventilação.

Glutaraldeído

O glutaraldeído é um dialdeído saturado com alta capacidade desinfetante e esterilizante.

Preparações. No mercado atual existem duas formulações aquosas a 2% de glutaraldeído: a ativada (ou alcalina) e a potencializada (ou ácida). A formulação ativada (ou alcalina) é esporicida ao ser alcalinizada por bicarbonato de sódio, permanecendo estável por 14 dias, em função da polimerização gradativa das moléculas de glutaraldeído em pH alcalino, que promove bloqueio dos sítios ativos dessas moléculas, responsáveis pela ação biocida. Por usa vez, a formulação potencializada (ou ácida), não é esporicida, tem a vantagem de permanecer estável por 28 dias, mas o pH acima de 9 poderá resultar em decomposição do composto.

Especialidades farmacêuticas. Glutacide e associações (Higivex-50®).

Mecanismo de ação. Provoca uma alquilação de grupos amino e sulfidrila (-SH) de proteínas e do nitrogênio do anel aromático da base purina dos ácidos nucleicos (DNA e RNA) da célula bacteriana e também pode interferir nas proteínas de membrana e do citoplasma das bactérias.

Espectro de ação. É eficaz contra todos os tipos de microrganismos, inclusive vírus e esporos bacterianos.

Usos principais. Ideal como esterilizante químico para artigos de borracha, plásticos e instrumentos delicados de corte ou instrumentos ópticos, que não podem ser submetidos à autoclavagem.

Vantagens. Em relação ao formaldeído, o glutaraldeído é menos irritante e corrosivo para equipamentos como endoscópios, termômetros, equipamentos de anestesia ou plásticos, podendo ser pouco corrosivo para metais; ainda, é menos volátil; de menor odor desagradável; de mais fácil penetração; mais potente; mais ativo na presença de matéria orgânica, sabões e água dura, além de possuir espectro bactericida mais amplo. O desinfetante ortoftalaldeído é uma alternativa ao glutaraldeído para um nível elevado de desinfecção, por ser bactericida, não ser previamente ativado e a solução continuar estável por mais de 14 dias, embora não seja um esporicida eficiente.

Desvantagens. Embora possa ser menos tóxico que o formaldeído, a exposição à solução de glutaraldeído pode causar irritação aguda e crônica de membranas mucosas e da pele, epistaxe e, possivelmente, asma. Também, o seu uso na desinfecção de ovos para incubação pode levar a perdas econômicas, devido à alta mortalidade embrionária. É tóxico para peixes também. O glutaraldeído não deve ser usado para limpeza de superfícies não críticas por ser muito tóxico e de elevado custo.

Compostos fenólicos

Neste grupo, tem-se o fenol e o cresol, além de alguns outros compostos fenólicos.

Fenol

Preparações. Existem várias preparações contendo fenol, tais como:

- Clorofeno
- Ortofenilfenol
- Timol
- Triclosana.

Especialidades farmacêuticas. Associações (Obanol-516®; Germpol®; Benzocreol®; Benzophenol®; Clorofenol-desinfetante em pó®; Creolina-Pearson®; Purinacreol®).

Mecanismo de ação. O fenol atua sobre o protoplasma bacteriano, causando a desnaturação e precipitação de proteínas.

Espectro de ação. O fenol tem amplo espectro de atividade, exercendo ação bactericida (principalmente contra bactérias gram-positivas), fungicida e virucida (contra vírus que contêm envelope e sem eficiência contra vírus não envelopados, como o parvovírus); é efetivo contra *Mycobacterium* spp., mas não é esporicida, apesar de inibir a germinação; tem ação antisséptica nos tecidos e é o principal agente desinfetante encontrado para uso doméstico. A adição do agente quelante EDTA (ácido etilenodiaminotetracético) aumenta a sua atividade bactericida. O fenol também pode estar presente em sabões antissépticos. O ideal é manter um tempo de contato mínimo de 10 min para desinfecção de áreas ou instrumentos que não entram em contato com a pele e de 30 min para materiais que vão entrar em contato com pele ou mucosas. O triclosana é um agente antimicrobiano de largo espectro, tendo ação predominantemente bacteriostática ou fungistática em baixas concentrações; em concentrações muito altas manifesta ação bactericida.

Usos principais. Soluções de fenóis sintéticos, em associações com sabões e detergentes aniônicos, EDTA e antioxidantes são indicadas para limpeza, desinfecção e desodorização de áreas críticas, com pus, sangue, urina, fezes e outras secreções.

Vantagens. Em geral, compostos fenólicos não são voláteis e, depositados sobre as superfícies, reagem com a umidade e passam a exercer ação antimicrobiana residual; são menos inativados por matéria orgânica do que os detergentes, compostos quaternários de amônia ou soluções de cloro e não são corrosivos para metais.

Desvantagens. Os compostos fenólicos costumam ser irritantes ou corrosivos (dependendo da concentração usada e da duração de exposição); têm odor muito forte; o contato prolongado pode causar lesões de pele e há maior absorção através da pele de animais jovens, o que pode resultar em efeitos tóxicos sistêmicos nestes animais; há evidências de que o uso repetido de sabões com hexaclorofeno aumenta a biota de bactérias gram-negativas da pele, razão pela qual a FDA proíbe o uso destes sabões e outros cosméticos, associados à possibilidade de ocorrência de um efeito neurotóxico e teratogênico produzido por esta substância. Existem muitos compostos fenólicos disponíveis no mercado com espectro de atividade antimicrobiana variável, o que requer maiores informações técnicas prévias quando do uso destes produtos. Vale lembrar que os gatos representam a espécie animal mais suscetível aos efeitos tóxicos dos compostos e derivados fenólicos, pois estes animais possuem deficiência da enzima glicuronil-transferase, responsável pelo processo de conjugação hepática (biotransformação) destes compostos. É também tóxico para suínos.

Cresol

Preparações. Solução de cresol saponificado a 2% (contendo 50% de cresol + 35% de solução hidroalcoólica de sabão).

Especialidades farmacêuticas. Associações (Creolina-Pearson®; Crefol®; Benzocreol®; Purinacreol®; Lysol®).

Mecanismo de ação. O cresol, em altas concentrações, atua sobre o protoplasma bacteriano, causando desnaturação e precipitação de proteínas e destruindo o microrganismo.

Espectro de ação. O cresol tem ação bactericida, virucida limitada e não tem atividade esporicida. O ideal é a sua utilização em água quente.

Vantagens. O cresol é mais bactericida, menos cáustico e menos tóxico do que o fenol; tem baixo custo e é um eficaz desinfetante.

Desvantagens. O cresol é irritante e até corrosivo na sua forma concentrada. O odor muito intenso e desagradável também limita o seu uso.

Outros compostos fenólicos

Preparações e especialidades farmacêuticas. Existem várias preparações e especialidades contendo outros compostos fenólicos, tais como:

- Ortofenilfenato de sódio (usado como desinfetante em solução aquosa quente a 1%)
- Emulsão de ortoclorofenol (solução de 3 a 5%)
- Ortofenilfenol (*spray* a 1%)
- Hexaclorofeno (antisséptico derivado do triclorofenol, sendo mais bacteriostático que bactericida, com ação contra bactérias gram-positivas; incorporado em sabões líquidos e sólidos, cremes detergentes e outros veículos, para antissepsia pré-operatória cutânea)
- Triclosana (antisséptico derivado clorado do fenol incorporado em sabonetes e outras preparações usadas para a antissepsia das mãos e em banhos) – Fisohex®; Proderm-emulsão®; Proderm-sabonete®; Soapex-sabonete líquido®; Saboex-plus®.

Desvantagens. Estes outros compostos fenólicos são corrosivos para a pele; causam intoxicação sistêmica aguda, principalmente em gatos; podem causar desconforto respiratório grave ou até fatal e queimaduras de contato; são pronta e rapidamente absorvidos pela pele, causando sinais tóxicos que variam desde uma estimulação (com tremores musculares e convulsões) até depressão do sistema nervoso central (com morte por parada respiratória).

Biguanidas

Preparações e especialidades farmacêuticas. As preparações e especialidades contendo biguanidas mais comuns são:

- Clorexidina (Chlorohex®; Chlorohex-solução alcoólica®; Killbac®; Hibitane®; Sterilan® e associações como Hexivet® e Aerobac®; SensoDip 50®)
- Hexamidina (Hexomedine-colutório®).

Mecanismo de ação. A clorexidina liga-se à membrana celular por meio da adsorção à sua superfície, o que resulta em desorganização desta membrana bacteriana e leva à perda dos seus componentes intracelulares; baixas concentrações promovem perda mais lenta destes constituintes, principalmente de íons potássio e amônio (no início do processo) e, em altas concentrações, esta perda é mais rápida, e o agente penetra no meio intracelular, precipitando proteínas da membrana celular e do citoplasma bacteriano. Assim como o hexaclorofeno, a clorexidina tem um efeito antibacteriano cumulativo e contínuo, permanecendo na pele no mínimo por 6 h (com as mãos enluvadas, por exemplo), e apresenta excelente ação residual quando associada ao álcool.

Espectro de ação. A clorexidina é a substância com atividade antisséptica e desinfetante mais conhecida da classe das biguanidas, sendo bastante utilizada em Medicina Veterinária; tem ação contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, contra leveduras e fungos; não tem ação sobre bacilo da tuberculose, *Pseudomonas*

spp., esporos bacterianos e fungos filamentosos, e tem fraca ação virucida.

Usos principais. A clorexidina é empregada para limpeza de gaiolas de animais e tratamento de infecções de tetos em vacas, enquanto a hexamidina é usada para higienização oral em animais de companhia (cães e gatos). Por seu amplo espectro de ação antimicrobiana, a clorexidina é bastante usada como solução para irrigação de feridas e, em cães, mostrou-se mais eficaz do que a iodopovidona para prevenir infecções em feridas contaminadas com *Staphylococcus aureus*.

Vantagens. A clorexidina tem baixa capacidade de provocar irritação de mucosas e outros tecidos (talvez o menos irritante dos antissépticos e desinfetantes); sua ação é dependente da concentração; é menos inativada por matéria orgânica do que os compostos halogenados (iodo e cloro); não é absorvida através da pele intacta nem das mucosas e tem importante ação residual por mais de 24 h, se deixada em contato com o local contaminado por um determinado período de tempo.

Desvantagens. A presença de água dura (água mineralizada pesada) pode diminuir alguns dos efeitos da clorexidina e a mistura com solução salina pode causar sua precipitação e inativação. Além de ser ototóxica, deve-se evitar o contato da clorexidina com os olhos, pelo risco de produzir conjuntivite e lesão de córnea grave, e com tecidos nervosos (cérebro e meninges), durante procedimentos cirúrgicos. As biguanidas podem ser inativadas por compostos aniônicos (sabões e detergentes) e são sensíveis ao pH alcalino, somente apresentando poder de ação ao redor de pH 5 a 7. Além disso, as biguanidas são tóxicas para os peixes e não devem ser descarregadas no meio ambiente.

Surfactantes

São compostos químicos que diminuem a tensão superficial de uma solução aquosa, classificados principalmente como sabões (surfactantes aniônicos) e detergentes (surfactantes catiônicos) ou, ainda, surfactantes não iônicos.

Mecanismo de ação. Os surfactantes diminuem a tensão superficial da água, facilitando sua penetração em superfícies úmidas; formam emulsões com as secreções sebáceas contendo as bactérias, o que facilita a remoção de sujidades e bactérias com o processo de lavagem; removem da área contaminada as células epiteliais de descamação; dispersam manchas e emulsificam a graxa ou gordura.

Espectro de ação. A potência antibacteriana dos sabões (surfactantes aniônicos) e de detergentes (surfactantes catiônicos) pode aumentar pela inclusão de antissépticos como o iodeto de potássio e o hexaclorofeno.

Usos principais. Os surfactantes são amplamente utilizados em Medicina Veterinária como antissépticos e desinfetantes; também são usados como agentes umedecedores, sabões, detergentes e emulsificantes.

Surfactantes aniônicos (sabões)

Preparações e especialidades farmacêuticas. As preparações e especialidades contendo surfactantes aniônicos mais comuns são:

- Octilfenoxietil éter sulfonato de sódio (Fisoderm®; Fisohex®)
- Lauril éter sulfato de sódio (em associação: Braunosan®; Tergenvet®)
- TritonX-100™
- Tergitol®
- Associações: Biofor®; Iodolan®; Virodine® e outras.

Espectro de ação. Os surfactantes aniônicos têm fraca ação contra bactérias gram-negativas e acidorresistentes.

Surfactantes catiônicos (detergentes ou compostos quaternários de amônia)

Preparações. As preparações contendo surfactantes catiônicos mais comuns são:

- Cloreto de benzalcônio

- Cloreto de benzetônio
- Cloreto de metilbenzetônio
- Cloreto de cetiladimetil-benzilamônio
- Cloreto de cetilapiridínio
- Cetrimida.

Especialidades farmacêuticas. Cloreto de benzalcônio (Klaimex®; Kill-103 e 104®; Pasta para ordenha®; Germon-20®; Desinvet®; Vetasol®; AMQ-20 e 50®; Rinosoro®; Nasoflux®; Rinoflux®; Sorine-infantil®) e associações (Farmaron-pomada®; Quatermon®; Higivex-50®; Germex-20®; Sanivex®; Chemivex®; Hexivet®; Drapolene®; Fluimucil-solução nasal®; Cepacol-solução®; Cepacaína-solução®; Cetrilan®).

Mecanismo de ação. Primariamente, os compostos quaternários de amônia (ou surfactantes catiônicos) causam desnaturação e precipitação de proteínas da membrana celular e do citoplasma bacterianos, liberando nitrogênio e potássio das células; além disso, quebram os complexos lipoproteicos da célula bacteriana, liberando enzimas autolíticas. Em geral, combinam-se facilmente com proteínas, gorduras e alguns fosfatos e têm alto poder de adsorção na parede celular, onde exercem sua ação antibacteriana.

Espectro de ação. Os surfactantes catiônicos são bastante efetivos contra uma grande variedade de bactérias gram-positivas e gram-negativas (são bacteriostáticos em baixas concentrações e bactericidas e fungicidas em altas concentrações), além de grande atividade contra vírus envelopado; não são eficazes contra os esporos bacterianos e micobactérias, tampouco contra os vírus que não apresentam envelope lipídico (não agem contra parvovírus, por exemplo).

Usos principais. Estes agentes são desinfetantes de superfícies, materiais inanimados, utensílios e equipamentos para processamento de alimentos e para higienização de ovos para controle da salmonelose. Muitos produtos domissanitários contêm, na sua formulação, compostos quaternários de amônia diluídos.

Vantagens. Os surfactantes catiônicos não são, em geral, irritantes para a pele e tecidos nem corrosivos para metais; têm baixa toxicidade; são inodoros; podem ser usados em soluções com água e álcool; têm ação residual; podem ser usados em temperatura alta, e têm boa atividade germicida em pH alcalino.

Desvantagens. Os surfactantes catiônicos são neutralizados pelos surfactantes aniônicos (sabões) e, portanto, devem ser usados em separado; não agem na presença de matéria orgânica; têm menor eficácia na presença de água dura (água bastante mineralizada); podem causar irritação quando em contato prolongado com a pele, mucosas e trato respiratório. Estudos recentes mostraram que níveis elevados de zinco na ração para animais, associados ao uso de desinfetantes à base de amônia quaternária em pocilgas e berçários de leitões, são importantes veiculadores de seleção e persistência de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA – *methicillin-resistant Staphyloccocus aureus*) em rebanhos suínos comerciais.

Metais pesados

Os compostos de metais pesados mais empregados como antissépticos são os de mercúrio, prata e zinco.

Mecanismo de ação. Os sais destes metais pesados atuam inibindo os grupos sulfidrila (-SH) de certas enzimas, o que impede as reações de oxidorredução vitais para a célula bacteriana.

Mercuriais orgânicos

Preparações e especialidades farmacêuticas. Os mercuriais orgânicos são considerados obsoletos na prática médica, e as duas preparações disponíveis no mercado, ou seja, o tiomersal ou timerosal (Merthiolate-colorido®; Merthiolate-incolor®; Solução de Timerosal®) e a merbromina (Solução de mercurocromo – 2%®), tiveram o seu uso proibido pelo Ministério da Saúde, a partir de 18/04/2001, por serem consideradas inócuas como antissépticas. A utilização do tiomersal ou timerosal está, portanto, indicada apenas como conservante de vacinas, segundo recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS), pela ausência de um substituto para esta finalidade.

Espectro de ação. Os mercuriais orgânicos têm fraca ação bacteriostática e são menos efetivos que os alcoóis, presentes nas suas formulações; por isso e por sua alta toxicidade são considerados obsoletos.

Vantagens. Os mercuriais orgânicos são compostos pouco irritantes; a inclusão de álcool etílico ou benzílico como veículo nas preparações comerciais aumenta o seu poder germicida, que é pequeno.

Desvantagens. A ingestão de mercuriais orgânicos pode causar alterações renais e a aplicação em áreas sem pele pode causar lesões dérmicas.

Compostos de prata

Preparações e especialidades farmacêuticas. As principais preparações e especialidades contendo derivados da prata são:

- Nitrato de prata
- Sulfadiazina de prata
- Vitelinato de prata (Argirol-10%®; Colírio de Argirol-1% ou 2%®).

Espectro de ação. Os compostos de prata são bacteriostáticos, bactericidas e adstringentes.

Usos principais. O composto de prata mais útil é o nitrato de prata na forma de solução, usado como um antisséptico para a profilaxia da oftalmia neonatal e em queimaduras extensas; na sua forma sólida é empregado para a remoção de tecido de granulação e verrugas, e na cauterização de ferimentos. A sulfadiazina de prata pode ser melhor que o nitrato de prata nas queimaduras e tem forte ação antibacteriana contra *Pseudomonas* spp.

Vantagens. Em solução, os sais de prata são altamente germicidas.

Desvantagens. Os compostos de prata são irritantes e corrosivos.

Zinco

Preparações e especialidades farmacêuticas. As principais preparações e especialidades contendo zinco são:

- Sulfato de zinco (pasta de Óxido de Zinco)
- Óxido de zinco (Zinco®; Zincopan® e associações: Famadermina®; Unguento-Pearson®; Benzocreol-unguento®).

Espectro de ação. O zinco forma compostos levemente antissépticos, exercendo sua ação por precipitação de proteínas.

Usos principais. As preparações de zinco podem ser encontradas na forma de soluções, colírios, pomadas, talcos e unguentos cuja finalidade é para o tratamento de afecções como psoríases, conjuntivites, eczemas, tinhas, acnes, impetigo e úlceras varicosas.

Cobre

O sulfato de cobre possui importante efeito adstringente, bactericida e fungicida.

Agentes ácidos

Ácidos orgânicos

Preparações e especialidades farmacêuticas. Dentre as preparações e especialidades contendo ácidos orgânicos, podem ser citados:

- Ácido benzoico (Balsoderma®; Dermycose®; Micocid®; Micotiazol®; as especialidades: Acarsan-líquido®; Acarsan-sabonete medicinal®; e Sarnisan® contêm benzoato de benzila, um derivado do ácido benzoico; e a associação: Micoz®)
- Ácido salicílico (Dermic-sabonete®; Terradermina-creme®; Sastid-líquido® e associações: Micoz® e a especialidade Jadit H-solução® contendo buclosamida, um derivado do ácido salicílico)
- Ácido undecilênico (em associações: Iodolen®; Acidern®; Andriodermol-líquido®; Micoz®)

- Ácido acético a 5%
- Ácido cítrico.

Espectro de ação. O ácido benzoico tem ação fungicida, antibacteriana e inibe a germinação de esporos, mas não é esporicida; o ácido salicílico tem fraca ação fungicida e germicida; o ácido undecilênico tem ação fungistática e o ácido acético tem ação bactericida para a maioria das bactérias.

Usos principais. Todos têm uso tópico; o ácido benzoico é empregado como conservante de alimentos, de cosméticos e como conservante antimicrobiano de certos medicamentos; o ácido propiônico é usado nas infecções dermatofíticas; o ácido salicílico é usado nas infecções fúngicas superficiais; o ácido undecilênico é usado como antifúngico tópico. O ácido acético é utilizado para irrigar feridas, primariamente por alterar o pH do local lesado, o que promove o efeito antibacteriano (contra a maioria das bactérias); ainda, este ácido em solução a 0,5% ou 0,25% mostrou-se eficaz contra *Pseudomonas* spp. e, em especial, *Pseudomonas aeruginosa*, presente em infecções de bexiga urinária. O ácido acético tem sido utilizado rotineiramente para limpar os cascos de cavalos provenientes de países endêmicos para a febre aftosa. Além disso, o vírus da febre aftosa é excepcionalmente sensível ao ácido cítrico. Alguns agentes ácidos (ácidos fórmico, cítrico, láctico, málico, glutárico e propiônico) são adicionados a detergentes aniônicos ou em formulações de desinfetantes para melhorar as propriedades antimicrobianas.

Desvantagens. Como o peróxido de hidrogênio (ou água oxigenada), o ácido acético apresenta maior toxicidade para fibroblastos do que atividade bactericida, o que pode restringir o seu uso. Os agentes ácidos não são considerados eficazes contra micobactérias ou vírus envelopado, à exceção do vírus da febre aftosa.

Ácidos inorgânicos

Preparações e especialidades farmacêuticas. Dentre as preparações e especialidades contendo ácido inorgânico, pode-se citar o ácido bórico (água boricada-solução a 3%; Borocurativin-solução® e associações: Famadermina®; Colírio de Ácido Bórico-líquido®).

Além disso, o ácido bórico pode ser encontrado em formulações medicamentosas de uso tópico, como pomadas, cremes e talcos. Entretanto, o ácido bórico deve ser substituído nestas preparações, pois seu uso foi proibido pelo Ministério da Saúde a partir 30/04/2001, em razão da constatação científica sobre a toxicidade deste princípio ativo; em altas concentrações pode causar alterações gastrintestinais, hipotermia, erupções cutâneas, insuficiência renal e, em casos mais graves, até a morte.

Desta forma, o uso terapêutico do ácido bórico como antisséptico não deve ser recomendado e pode ser substituído por outros agentes, tais como a iodopovidona, a tintura de iodo ou o álcool iodado para aplicação sobre a pele.

Espectro de ação. O ácido bórico é um germicida muito fraco, com ação bacteriostática e fungistática.

Outro ácido inorgânico utilizado como desinfetante em Medicina Veterinária é a solução de ácido clorídrico a 2,5%, um esporicida razoavelmente eficaz para desinfecção de peles de animais potencialmente contaminados com esporos de antraz, antes do curtimento.

Agentes alcalinos ou álcalis

Hidróxido de sódio/soda cáustica

Embora seja bastante cáustica, pode ser usada em solução a 2% em água quente ou fervente como desinfetante de baias, estábulos e veículos de transporte de animais.

Óxido de cálcio/cal, cal virgem ou cal viva

Desinfetante barato e bastante usado em instalações e ambiente aberto ou veículos de transporte de animais; em excesso, pode ressecar a pele e os cascos dos animais e causar erosões dérmicas e pododermatites infecciosas.

Hidróxido de cálcio/cal hidratada

Desinfetante para áreas contaminadas com excretas, quando em contato por, no mínimo, 2 h.

Tanto o óxido de cálcio quanto o hidróxido de cálcio são usados em matéria orgânica em decomposição, prevenindo a liberação de odor nauseabundo, pois reduzem o processo de putrefação e absorção dos gases formados, e impedem a aglomeração de insetos e outros animais (roedores, abutres etc.).

Outros agentes

Nitrofuranos

Preparações e especialidades farmacêuticas. Dentre as preparações e especialidades contendo nitrofuranos, podem-se citar:

- Nitrofurazona (Furacin-solução®; Furacin-pomada®; Nitrofurazona-0,2%®; Pomada Nitrofurazona®)
- Nitrofurantoína (Furadantin®).

Espectro de ação. Os nitrofuranos são usados como antissépticos. O uso destas substâncias como antimicrobianos está descrito no *Capítulo 35*.

Usos principais. A nitrofurazona é um antimicrobiano tópico usado em feridas superficiais ou lesões de pele e em curativos cirúrgicos, enquanto a nitrofurantoína é usada como antisséptico urinário.

Vantagens. Preparações de nitrofuranos contendo aproximadamente 0,2% do princípio ativo não interferem na cicatrização de feridas.

Desvantagens. O uso de nitrofuranos pode induzir reações de hipersensibilidade em alguns pacientes.

Sulfiram

Especialidades farmacêuticas. Tetmosol®; Tiosol®; Derfiran®; Monossulfiram-25%®.

Usos principais. O sulfiram é um agente usado na forma de banhos ou em soluções para a profilaxia e como adjuvante no tratamento de dermatoparasitoses, como a sarna (escabiose) e o piolho (pediculose).

Corantes

Preparações e especialidades farmacêuticas. O agente mais comum é o cloreto de metilrosanilina (Violeta de Genciana a 1%®).

Usos principais. O cloreto de metilrosanilina tem uso tópico contra as infecções cutâneas, mucocutâneas e vulvovaginais causadas pela *Candida albicans*, embora esteja em desuso, uma vez que existem antifúngicos bem mais eficazes disponíveis no mercado.

Sulfas

Preparações e especialidades farmacêuticas. O agente mais comum é a sulfacrisoidina (Colubiazol-solução®).

Usos principais. A sulfacrisoidina tem ação antisséptica, sendo usada para a assepsia de feridas e queimaduras e no tratamento das afecções da mucosa orofaríngea.

Extrato de semente de grapefruit

Preparações e especialidades farmacêuticas. Extrato de semente de *grapefruit* a 50% contendo traços de ácido ascórbico, ácido di-hidroascórbico, ácido palmítico, glicerídeos, tocoferóis, aminoácidos, grupos de amônia afins e grupo metil-hidroxi (Kilol-L® e Kilol-pó®).

Espectro de ação. O extrato de semente de *grapefruit* é um desinfetante natural, com ação fungicida (contra *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp. e *Candida* spp.) e bactericida (contra bactérias gram-positivas e gram-negativas) e, inclusive micobactericida, além de agir contra protozoários como *Eimeria* spp. (com exceção da *Eimeria tenella*).

Usos principais. O extrato de semente de *grapefruit* é usado na assepsia da água de bebida dos animais; no banho sanitário dos animais; como coadjuvante na cicatrização de feridas e queimaduras; no tratamento de infecções secundárias causadas pela sarna; na desinfecção de instalações, equipamentos e instrumentos em geral; na antissepsia especial de campos operatórios, membros genitais, úbere e tetos dos animais, mãos e

braços dos ordenhadores; na sanitização de áreas de manipulação de alimentos (laticínios e frigoríficos) e na prevenção da mastite subclínica.

BIBLIOGRAFIA

Andrade, N.J. O uso de compostos clorados na indústria de laticínios. *Informe Agropec.*, v. 13, p. 48-52, 1988.

Bill, R. Disinfectants. In: *Pharmacology for veterinary technicians*. American Veterinary Publications, Goleta; 1993. p. 103-116.

Block, S.S. *Disinfection, sterilization, and preservation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. 1481 pp.

Boddie, R.L.; Nickerson, S.C.; Adkinson, R.W. Evaluation of teat germicides of low iodine concentrations for prevention of bovine mastitis by Staphylococcus aureus and Streptococcus agalactiae. *Prev Vet Med.*, v. 16, p. 111-117, 1993.

Brake, J.; Sheldon, B.W. Effect of a quaternary ammonium sanitizer for hatching eggs on their contamination, permeability, water loss, and hatchability. *Poult Sci.*, v. 6, p. 517-525, 1990.

Brander, G.C.; Pugh, D.M.; Bywater, R.J.; Jenkins, W.L. Veterinary applied pharmacology and therapeutics. London: Baillière Tindall; 1991. p. 580-588.

Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Controle da raiva dos herbívoros – Brasília: MAPA/SDA/DSA, 2005. 104 p.

Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT) – Brasília: MAPA/SDA/DSA, 2006. 188 p.

Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Plano de Contingência para Influenza Aviária e Doença de Newcastle – Brasília: MAPA/SDA/DSA, 2007. 60 p.

Carrique-Mas, J.J.; Marín, C.; Breslin, M.; Mclaren, I.; Davies, R. A comparison of the efficacy of cleaning and disinfection methods in eliminating Salmonella spp. from commercial egg laying houses. *Avian Pathol.*, v. 38, p. 419-424, 2009.

Catry, B.; Laevens, H.; Devriese, L.A.; Opsomer, G.; De kruiF, A. Antimicrobial resistance in livestock. *J Vet Pharmacol Ther.*, v. 26, p. 81-93, 2003.

Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for hand hygiene in healthcare settings: recommendations of the healthcare infection control practices advisory committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 51, n. RR-16, p. 1-48, 2002.

Demasi, M. Antissépticos, desinfetantes, esterilizantes. In: Valle, L. B. S.; Oliveira-Filho, R. M.; De Lucia, R.; Oga, S. (Ed.). Farmacologia integrada: fundamentos farmacológicos da terapêutica. (Vol. II), São Paulo: Atheneu; 1991. p. 575-606.

Dvorak, G.; Roth, J.; Amass, S. Desinfection guide. Center for Food Security and Public Health. Technical Fact Sheet 101, 2008. Disponível em: http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/Desinfection.

Dwyer, R.M. Environmental disinfection to control equine infectious diseases. *Vet Clin Equine*, v. 20, p. 531-542, 2004.

Ellner, P.D.; Neu, H.C. Antiseptics and Disinfectants. In: Brody, T.M.; Larner, J.; Minneman, K.P.; Neu, H.C. (Ed.). Human pharmacology: molecular to clinical. St. Louis: Mosby; 1994. p. 765-772.

FAD PReP/NAHEMS. Guidelines: Cleaning & Disinfection, 2014. Disponível em http://www.aphis.usda.gov/animal_health/emergency_management/downloads/nahems_guidelines/cleaning_disfection.pdf.

Falagas, M.E.; Thomaidis, P.C.; Kotsantis, I.K.; Sgouros, K.; Samonis, G.; Karageorgopoulos, D.E. *Journal of Hospital Infection*, v. 78, p. 171-177, 2011.

Freedman, S. The bactericidal effect of troclosene sodium for dairy disinfection: a laboratory study. *Israel J Vet Med.*, v. 49, p. 25-27, 1994.

Fox, L. K. Colonization by Staphylococcus aureus on chapped teat skin: effect of iodine chlorhexidine postmilking disinfectants. *J Dairy Sci.*, v. 75, p. 66-71, 1992.

Fugishima, T.; Miyamoto, H.; Okada, T.; Furuta, K. Effect of formaldehyde liberation from formalin mixed with a tablet of bleaching powder on disinfection of chicken houses and hatching eggs. *J Poult Sci.*, v. 27, p. 329-333, 1990.

Gamage, B. (Ed.) A guide to selection and use of disinfectants. The British Columbia Centre for Disease Control Laboratory Services (BCCDC). Centers for Disease Control and Prevention, 2003. 18 p.

Goyal, S. M.; Chander Y.; Yezli, S.; Otter, J. A. Evaluating the virucidal efficacy of hydrogen peroxide vapour. *J Hosp Infect.*, v. 86, p. 255-259, 2014.

Jackson, M. M. Topical antiseptics in healthcare. *Clin Lab Sci.*, v. 18, p. 160-170, 2005.

Kore, A. M.; Kiesche-Nesselrodt, A. Toxicology of household cleaning products and disinfectants. *Vet Clin North Am Small*

Anim Pract., v. 20, p. 525-537, 1990.

Krug, P. W.; Lee, L. J.; Eslami, A. C.; Larson, C. R.; Rodriguez, L. Chemical disinfection of high-consequence transboundary animal disease viroses on nonporous surfaces. *Biologicals*, v. 39, p. 231-235, 2011.

Maillard, J.Y. Antimicrobial biocides in the healthcare environment: efficacy, usage, policies, and perceived problems. *Ther Clin Risk Manag*., v. 1, p. 307-320, 2005.

Maillard, J.Y. Virus susceptibility to biocides: an understanding. *Rev Med Microbiol*., v. 12, p. 63-74, 2001.

Majno G. The asu (Mesopotamia). In: The healing hand: man and wound in the ancient world. Boston: Harvard University Press; 1991, p. 43.

McDonnell, G.; Russell, A. D. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev*., v. 12, p. 147-179, 1999.

Moriello, K.A. Kennel Disinfectants for *Microsporum canis* and *Trichophyton* sp. Veterinary Medicine International, Article ID 853937, 2015. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1155/2015/853937.

Murphy, C.P.; Reid-Smith, R.J.; Weese, J.S.; Mcewen, S.A. Evaluation of specific infection control practices used by companion animal veterinarians in community veterinary practices in Southern Ontario. *Zoonoses Public Health*, v. 57, p. 429-438, 2010.

Murdough, P. A.; Pankey, J. W. Evaluation of 57 teat sanitizers using excised cow teats. *J Dairy Sci*., v. 76, p. 2033-2038, 1993.

Ndikuwera, J.; Winstanley, E. W. The toxicity of povidone-iodine on fibroblasts. *Irish Vet J*., v. 43, p. 13-17, 1990.

Pinheiro, S. R.; Vasconcelos, S. A.; Ito, F. H.; Ferreira-Neto, J. S.; Morais, Z. M. Influência da matéria orgânica na atividade micobactericida de cinco desinfetantes químicos de uso pecuário. *Braz J Vet Res Anim Sci*., v. 29, p. 51-60, 1992.

Perumal, P. K.; Wand, M. E.; Sutton, J. M.; Bock, L. J. Evaluation of the effectiveness of hydrogen-peroxide-based disinfectants on biofilms formed by Gram-negative pathogens. *J Hosp Infect*., v. 87, p. 227-233, 2014.

Poole, K. Mechanisms of bacterial biocide and antibiotic resistance. J *Appl Microbiol Symp Suppl*., v. 92, p. 55S-64S, 2002.

Quilez, J.; Sanchez-Acedo, C.; Avendaño, C.; Cacho, E.; Lopez-Bernad, F. Efficacy of two peroxygen-based disinfectants for inactivation of *Cryptosporidium parvum* Oocysts. *Appl Environ Microbiol*., v. 71, p. 2479-2483, 2005.

Russell, A. D. Antibiotic and biocide resistance in bacteria: introduction. *J Appl Microbiol Symp Suppl*., v. 92, p. 1S-3S, 2002.

Russell, A. D. Mechanisms of antimicrobial action of antiseptics and disinfectants: an increasingly important area of investigation. *J Antimicrob Chemother*., v. 49, p. 597-599, 2002.

Russell, A. D. Silimarities and differences in the responses of micro-organisms to biocides. *J Antimicrob Chemother*., v. 52, p. 750-763, 2003.

Russel, A.D.; Yarnych, V.S.; Koulikovskii, A.V. (Eds.). Guidelines on disinfection in animal husbandry for prevention and control of zoonotic diaseses. Geneva: World Health Organization, 1984 (WHO/VPH/84.4).

Rutala, W. A.; Weber, D. J. Healthcare infection control practices advisory committee (HICPAC). Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities. *Centers for Disease Control and Prevention*, 2008. 158 p.

Sheldon, B. W.; Brake, J. Hydrogen peroxide as an alternative hatching egg disinfectant. *Poult Sci*., v. 70, p. 1092-1098, 1991.

Slifierz, M. J.; Friendship, R. M.; Weese, J. S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in commercial swine herds is associated with disinfectant and zinc usage. *Appl Environ Microbiol*., v. 81, n. 8, p. 2690-2695, 2015.

Stull, J. W.; Weese, J. S. Hospital-associated infections in small animal practice. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*., v. 45, p. 217-233, 2015.

Sutton, M.; Kane, S. R.; Wollard, J. R. Methyl iodide fumigation of Bacillus anthracis spores. *J Environ Health*, v. 78, p. 14-19, 2015.

Swaim, S. F. Bandages and topical agents. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*., v. 20, p. 47-65, 1990.

Swaim, S. F.; Lee, A. H. Topical wound medications: a review. *J Am Vet Med Assoc*., v. 190, p. 1588-1593, 1987.

Traverse, M.; Aceto, H. Environmental cleaning and disinfection. *Vet Clin Small Anim*., v. 45, p. 299-330, 2015.

Walsh, S. E.; Maillard, J-Y.; Russell, A. D. Ortho-phthalaldehyde: a possible alternative to glutaraldehyde for high level disinfection. *J Applied Microb*., v. 86, p. 1039-1046, 1999.

Weber, D. J.; Rutala, W. A. Use of germicides in the home and the healthcare setting: is there a relationship between germicide use and antibiotic resistance? *Infect Control Hosp Epidemiol*., v. 27, p. 1107-1119, 2006.

Weber, D. J.; Rutala, W. A.; Sickbert-Bennett, E. E. Outbreaks associated with contaminated antiseptics and disinfectants. *Antimicrob Agents Chemother*., v. 51, p. 4217-4224, 2007.

Williams, D. E.; Smith, M. S.; Worley, S. D. Combined halogen disinfectants in poultry processing. *Poult Sci*., v. 69, p. 2248-2251, 1990.

World Health Organization (WHO). Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control. Geneva: World Health Organization, 2003. 122 p.

World Health Organization (WHO). Laboratory biosafety manual. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2004. (WHO/CDS/CSR/LYO/2004.11). 186 p.

Yuasa, N. Effect of chemicals on the infectivity of chicken anaemia virus. *Avian Pathol*., v. 21, p. 315-319, 1992.

35

Sulfas, Quinolonas e Outros Quimioterápicos Anti-infecciosos

Silvana Lima Górniak

SULFAS

As sulfas são um grupo de compostos químicos com amplo espectro de ação. Os termos **sulfonamidas**, **sulfonamídicos** ou simplesmente **sulfas** são comumente empregados como denominações genéricas dos derivados de para-aminobenzenossulfonamida (sulfonilamida).

As sulfas foram os primeiros antimicrobianos eficazes utilizados por via sistêmica na prevenção e cura das infecções bacterianas, no homem e nos animais.

Foi Domagk, um pesquisador das indústrias I.G. Farben, quem, no início da década de 1930, demonstrou o efeito antimicrobiano do prontosil, um corante azoico, sintetizado por Gelmo em 1908. Domagk verificou que o prontosil apresentava somente ação *in vivo*; posteriormente, em 1935, estudos realizados pelos pesquisadores franceses Trefouels, Nitti e Bovet mostraram que a ação antimicrobiana do prontosil devia-se ao fato de que este corante se cindia no organismo, pela quebra da ligação azoica, originando para-aminobenzenossulfonamida, substância responsável pela atividade antimicrobiana.

A partir desta descoberta, muito se pesquisou, procurando-se obter sulfas capazes de atuarem no maior número de agentes infecciosos; assim, calcula-se que mais de 5.000 substâncias congêneres foram sintetizadas e estudadas na década subsequente à descoberta de Domagk; entretanto, destas, apenas aproximadamente 20 mostraram-se eficazes no tratamento de infecções bacterianas. Vale ressaltar que estes estudos também propiciaram a descoberta de várias sulfas que, apesar de não apresentarem atividade antimicrobiana, puderam ser utilizadas com outras finalidades terapêuticas, como, por exemplo, a caronamida, um inibidor de funções tubulares renais, a acetazolamida, inibidor da anidrase carbônica, e a carbutamida, um hipoglicemiante bastante utilizado em indivíduos diabéticos não insulinodependentes.

As sulfas foram amplamente utilizadas, mesmo no período do advento das penicilinas; entretanto, devido ao aparecimento de resistência microbiana e dos vários relatos de seus efeitos adversos, o uso destes quimioterápicos foi sendo limitado, principalmente em Medicina Humana. Na década de 1970, com a descoberta da trimetoprima, substância que, quando utilizada em associação com as sulfas, potencializa sua ação antimicrobiana (ver adiante, neste mesmo capítulo), houve o renascimento do uso destes quimioterápicos. Atualmente, as sulfas ocupam ainda destacado papel no tratamento de diversas infecções dos animais domésticos. Além disso, estes quimioterápicos vêm sendo amplamente utilizados na ração de animais de criação, com o objetivo de prevenir as denominadas “doenças de confinamento”.

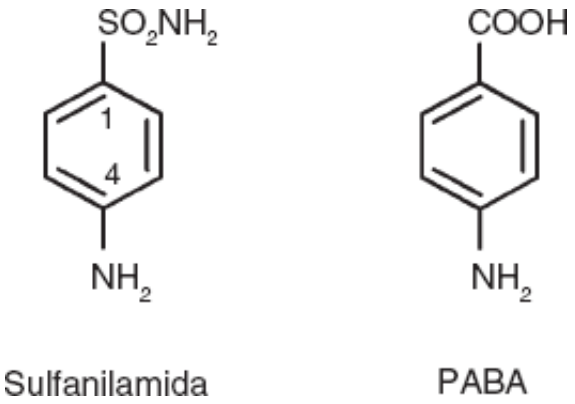
Estrutura química e classificação

A estrutura química geral das sulfas é apresentada na Figura 35.1. O nitrogênio sulfonamídico é designado N_1 e

o nitrogênio amínico é denominado N_4.

A partir da estrutura química, as sulfas podem ser classificadas em:

- **N_1 derivados**: a substituição é feita em um dos hidrogênios do grupo sulfonamídico (SO_2NHR). É o grupo que reúne o maior número de sulfonamídicos clinicamente úteis
- **N_4 derivados**: a substituição ocorre em um ou dois hidrogênios do grupamento amínico (NH_2). Neste grupo se inclui o prontosil. As sulfas pertencentes a este grupo são ativadas no organismo, liberando um grupo amino livre, para desempenhar sua atividade antimicrobiana
- **N_1 e N_4**: a substituição se faz nos hidrogênios de ambos os grupos. Estas sulfas são, caracteristicamente, pouco absorvidas e, devido a este fato, são utilizadas no tratamento de infecções do sistema gastrintestinal.

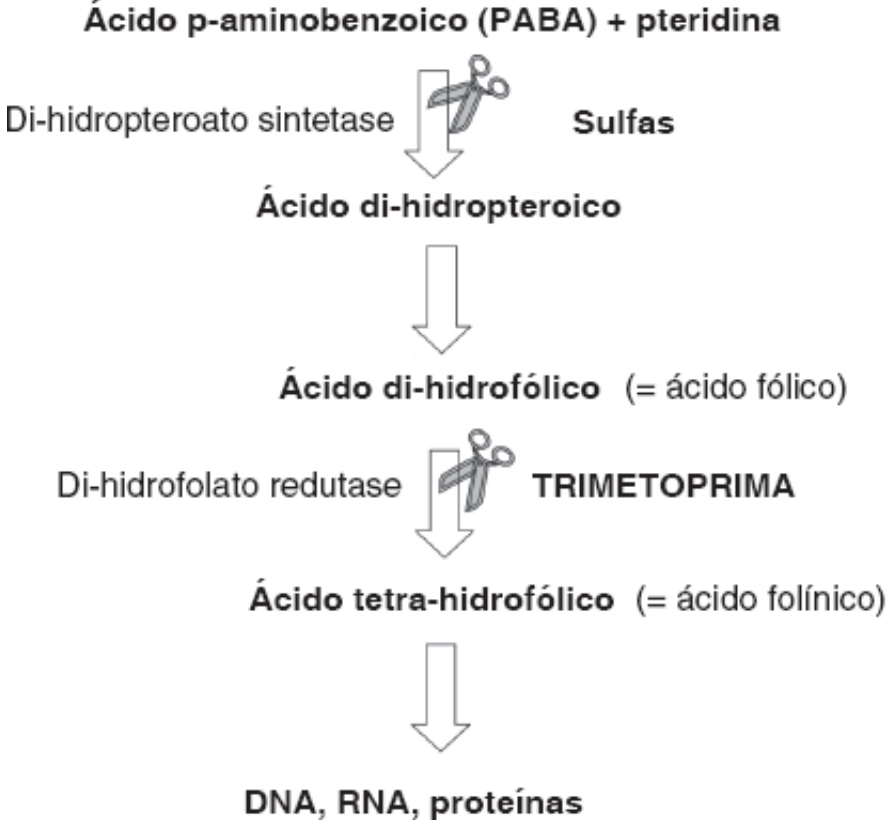


- **Figura 35.1** Estrutura química geral das sulfas e estrutura química do ácido p-aminobenzoico (PABA).

Mecanismo de ação

As sulfonamidas, quando administradas em concentrações terapêuticas, são bacteriostáticas e, em concentrações altas, são bactericidas, mas nessas concentrações podem causar graves reações adversas ao hospedeiro. Este quimioterápico é um análogo estrutural do ácido para-aminobenzoico (PABA) (Figura 35.1), uma substância essencial para a síntese de ácido fólico, o qual, por sua vez, quando em sua forma reduzida, o ácido tetra-hidrofólico, é fundamental para a síntese de DNA e RNA bacteriano; portanto, as sulfas funcionam como um antimetabólito. A Figura 35.2 ilustra a inibição da formação do ácido tetra-hidrofólico pelas bactérias, por meio das sulfas e da trimetoprima.

A viabilidade clínica dos sulfonamídicos deve-se, fundamentalmente, à sua toxicidade seletiva, não causando efeito tóxico para o hospedeiro, pois este consegue utilizar o ácido fólico da dieta. Portanto, são sensíveis aos sulfonamídicos apenas os microrganismos que não conseguem utilizar o ácido fólico pré-formado.



■ **Figura 35.2** Representação esquemática da formação de DNA, RNA e proteínas bacterianas e locais de atuação das sulfas e da trimetoprima.

Como se trata de antagonismo competitivo entre as sulfas e o PABA, a alta concentração de um deles desloca o outro. Deste modo, deve-se evitar o uso concomitante de compostos derivados do PABA, como, por exemplo, a procaína, um anestésico local (ver *Capítulo 12*).

Vias de administração

As sulfas são administradas principalmente por via oral. Entretanto, quando as sulfas são veiculadas na água de bebida, devem ser preparadas como sais de sódio, pois, de outra maneira, são muito pouco solúveis na água. Esses quimioterápicos podem também ser aplicados topicamente (pele, útero e glândula mamária); entretanto, não se recomenda a administração por esta via, uma vez que, com exceção da sulfadiazina de prata, as sulfas podem promover reações alérgicas e retardo na cicatrização. Além disso, o pus, os produtos de metabolismo tecidual e o sangue diminuem bastante a eficiência desses quimioterápicos. Os sais monossódicos das sulfas podem ser administrados por via intravenosa e, com exceção da sulfadimidina e da sulfadimetoxina sódica, esses quimioterápicos não devem ser administrados por nenhuma outra via parenteral, pois são altamente alcalinos e instáveis.

Características farmacocinéticas

Com exceção daquelas sulfonamidas preparadas para atuarem localmente (sulfas de ação entérica), após a administração oral desses quimioterápicos haverá a absorção, podendo a taxa desta variar enormemente, dependendo do tipo de sulfa empregada; assim, por exemplo, a administração oral de sulfatiazol em bovinos apresenta meia-vida para absorção de 26 h, ao passo que este parâmetro para a sulfametoxipiridazina, nesta mesma espécie animal, é de aproximadamente 1,5 h. Outro fator fundamental para se considerar a taxa de absorção das sulfas é a espécie animal. As aves são os animais que mais rapidamente absorvem este quimioterápico, seguindo-se dos cães e gatos; suínos e equinos colocam-se em uma posição intermediária, enquanto os ruminantes as absorvem lentamente. Outros fatores podem ainda influenciar a absorção das sulfas. Assim, por exemplo, a privação de água e a estase ruminal retardam a absorção destes quimioterápicos; já a diarreia e o exercício a aumentam.

A absorção das sulfas em outros sítios, como útero, glândula mamária e pele lesada, varia bastante, mas, de maneira geral, nesses locais a quantidade absorvida é muito pequena; entretanto, esta poderá ser suficiente para produzir reações tóxicas em animais sensíveis.

Todas as sulfas se ligam, de maneira variável, às proteínas plasmáticas, particularmente a albumina. Esta variação está relacionada principalmente com o pK_a destes quimioterápicos. Assim, no pH fisiológico, as sulfas com baixo pK_a apresentam alto grau de ligação com as proteínas, e o contrário ocorre com aquelas sulfas com alto pK_a.

As sulfas se distribuem amplamente por todos os tecidos do organismo. Estes quimioterápicos atravessam as barreiras hematencefálica e placentária, podendo apresentar níveis fetais semelhantes aos dos plasmáticos.

As sulfonamidas são biotransformadas no fígado, principalmente por acetilação e oxidação. A acetilação se faz no grupo amino ligado ao C4 do núcleo benzênico, resultando um metabólito denominado N4-acetil derivado (acetilssulfatiazol); este metabólito, além de não apresentar atividade antimicrobiana, é menos solúvel em água; portanto há aumento dos riscos de efeitos tóxicos, decorrente da maior probabilidade de precipitação nos túbulos contornados do rim (ver adiante). Os produtos de oxidação são os responsáveis por várias reações tóxicas sistêmicas, como lesões cutâneas e fenômenos de hipersensibilidade.

A eliminação das sulfas se faz por via renal, por filtração glomerular, embora possa haver também secreção tubular. Algumas sulfas, como a sulfadiazina, podem sofrer reabsorção tubular. Uma pequena proporção de sulfas pode ser eliminada por meio de secreções como saliva, suor e leite e, devido à excreção por esta última via, preconiza-se que a utilização do leite de vacas tratadas com estes quimioterápicos só deva ocorrer, em média, 4 dias após a última administração.

Efeitos tóxicos e contraindicações de uso

A toxicidade das sulfas pode ser aguda ou crônica. A toxicidade aguda é bastante rara e normalmente está associada a altas doses ou então à administração rápida da sulfa pela via intravenosa. Os sintomas são aumento de salivação, diarreia, hiperpneia, excitação, fraqueza muscular e ataxia.

A toxicidade crônica mais comumente observada é a **cristalúria sulfonamídica**, sendo este efeito relacionado com a precipitação das sulfas e principalmente de seus metabólitos acetilados nos túbulos contornados renais. A cristalúria sulfonamídica ocorre quando estas substâncias, pouco solúveis, são concentradas no lúmen tubular renal, sendo este efeito devido à reabsorção tubular passiva da água ao longo dos gradientes osmóticos e, em alguns casos, pela secreção tubular da sulfa. As sulfas são ácidos orgânicos fracos; portanto, estas substâncias são mais solúveis em soluções alcalinas que em soluções ácidas; assim, quando há queda do pH em nível renal, há maior tendência de as sulfas se precipitarem neste local. Os principais sinais e sintomas observados na cristalúria sulfonamídica são diminuição da micção e dor, hematúria e cristalúria. Procedimentos relativamente simples poderão dificultar o aparecimento da cristalúria sulfonamídica; são estes:

- Hidratação do paciente (o animal deverá ter livre acesso à água)
- Administração concomitante de bicarbonato de sódio para elevação do pH urinário (no entanto, este procedimento deverá ser realizado com bastante critério, para que não haja diminuição da quantidade de sulfa absorvida no nível do sistema gastrintestinal)
- Uso combinado de sulfas, pois estas se solubilizam independentemente umas das outras, não havendo, portanto, efeito aditivo na concentração destes quimioterápicos no nível dos túbulos renais. Deve-se fazer esta associação principalmente quando se administram sulfas que são excretadas rapidamente. Frequentemente usa-se a associação de sulfadiazina, sulfamerazina e sulfapiridina
- Deve-se evitar que o tratamento com as sulfas se prolongue por um período superior a 1 semana.

Tem sido ainda descrita, em cães, principalmente para aquelas sulfas que contêm o núcleo pirimidínico (p. ex., a sulfadiazina), a ceratoconjuntivite *sicca*; entretanto, o mecanismo para o efeito tóxico nas células acinares lacrimais é ainda desconhecido. Outros efeitos tóxicos podem ocorrer com o uso prolongado das sulfas, entretanto tais efeitos são bastante raros. São descritas reações de hipersensibilidade, que incluem poliartrite e

febre, anemia aplástica, trombocitopenia e eosinofilia e, por esta razão, desaconselha-se o uso de sulfas em animais com alteração no processo de coagulação sanguínea. Em bovinos, cita-se o aparecimento de neurite periférica, principalmente dos nervos ciático e braquial, e de degeneração da mielina na medula espinal.

Em aves, as sulfas apresentam um estreito limite entre seus efeitos terapêutico e tóxico; portanto, seu uso nesta criação deve ser realizado com conhecimento e critério. É necessária muita atenção quando da administração das sulfas na água de bebida em períodos de temperaturas elevadas, uma vez que há maior consumo de água, e com isso o aparecimento de toxicidade. A associação entre sulfas e diaminopirimidina (p. ex., a trimetoprima), diminui o risco de toxicidade, haja vista diminuir a dose de sulfas. Em poedeiras, a administração de doses elevadas de sulfas (0,5% da ração) poderá causar a diminuição da postura de ovos e a produção de ovos defeituosos (casca fina e enrugada). Em frangos de corte, as sulfas não devem ser usadas em associação com ionóforos, já que podem causar redução do ganho de peso e miodegeneração.

O emprego da sulfa é contraindicado em abscessos, pois estes podem conter grande quantidade de ácido fólico livre, que pode, desta maneira, ser usado pela bactéria, promovendo, desta maneira, a redução da eficácia deste antimicrobiano. O uso das sulfas também é contraindicado em infecções produzidas por riquétsias, pois esse quimioterápico poderá atuar como promotor de crescimento destes patógenos intracelulares, uma vez que o folato atua como um regulador negativo no metabolismo da riquétsia; portanto, se houver a inibição do folato pelo antimicrobiano, haverá o bloqueio desta inibição. Ainda, contraindica-se o uso de sulfas em cães-machos em período de reprodução, pois tem sido verificada a redução de espermatozoides nestes animais quando submetidos à terapia com este antimicrobiano.

Usos

As sulfas são antimicrobianos de amplo espectro de ação, efetivos contra bactérias gram-positivas e algumas gram-negativas, como Enterobacteriaceae. Têm ainda ação contra *Toxoplasma* sp. e alguns protozoários como *Coccidia*, por isto, em avicultura é ainda amplamente empregada, particularmente sulfaquinoxalina (ver maiores detalhes no *Capítulo 45*). O emprego das sulfas foi, em grande parte, substituído por outros antimicrobianos, visto que muitos dos microrganismos inicialmente bastante sensíveis a esses quimioterápicos desenvolveram resistência a eles. Por outro lado, na ausência de resistência, as sulfas têm grande vantagem sobre vários antimicrobianos; entre as principais, de grande importância em Medicina Veterinária, citam-se o baixo custo e a administração oral para ruminantes, pois, ao contrário de outros antimicrobianos de amplo espectro, as sulfas não causam alteração na flora ruminal.

As sulfonamidas são muito mais eficazes quando administradas no início do curso da doença; infecções crônicas, principalmente aquelas com produção de grandes quantidades de debris, não respondem bem ao tratamento com este quimioterápico.

A dose inicial das sulfas deve ser maior do que as doses de manutenção subsequentes. De maneira geral, usa-se o dobro da dose empregada na primeira administração.

O Quadro 35.1 mostra as características e algumas especialidades farmacêuticas de sulfas comumente utilizadas em Medicina Veterinária e o Quadro 35.2 indica os principais usos das sulfas em animais domésticos. É importante considerar que a grande maioria das sulfas registradas no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) estão associadas a outros antimicrobianos, como, por exemplo, a trimetoprima e as tetraciclinas.

O Quadro 35.3 apresenta a posologia de algumas sulfas para animais domésticos, bem como o período de carência para abate.

Resistência bacteriana

A resistência bacteriana às sulfas normalmente ocorre de maneira gradativa e lenta. Entretanto, uma vez estabelecida, é persistente e irreversível. Presume-se que tal resistência se faça principalmente pelo plasmídeo. São reconhecidas várias formas de resistência bacteriana às sulfas, entre elas:

- Diminuição da afinidade das sulfas pela di-hidropteroato sintetase
- Aumento da capacidade do microrganismo de inativar o quimioterápico

- Caminho metabólico alternativo para a formação do ácido fólico
- Aumento da produção de PABA pelas bactérias.

QUADRO 35.1 Características e algumas especialidades farmacêuticas de sulfas comumente utilizadas em Medicina Veterinária.

Características	Sulfas	Especialidades farmacêuticas
Sistêmicas de ação rápida	Sulfadiazina	Averex®,vet Diatrim®,vet* Sulfadiazina®, Sulfatrim®,vet* Diastin*, Tribissen®*
	Sulfametazina	Alplucine TS Premix®,vet*, Aurion®,vet* Auropac ST®,vet* Doxigram ST®,vet*
	Sulfametoxazol	Assepium®,* Bactrim®,* Dietrin®,* Infectrin®, Mastisulfa®,vet**, Septiolan®,* Trimexazol®,* Sulfaprim comprimidos®,vet* Sultrim®,vet*Tridoxin40®,vet* TS Trim®,vet*
Sistêmicas de ação lenta	Sulfadimetoxina	Averol®,* Sulfamicina®,* Sulfatec®*
	Sulfametoxipiridazina	Clorsulfa®*
Pouco absorvidas (entéricas)	Ftalilsulfatiazol	Enterocolil®,* Enterodina®,* Enteroftal®,* Enterogest®,* Ftalomicina®,* Azulfin®, Salazoprin®
	Sulfassalazina	Enterocolil®, Enterodina®, Enteroftal®, Enterogest®
Uso tópico	Sulfacetamida	Paraqueimol®, Oto-Biotic®,* Sulnil®,* Vagi-sulfa®*
	Sulfadiazina argêntica	Dermazine®

*Associado a outros antimicrobianos. **Associado a outros antimicrobianos e anti-inflamatórios. vetUso veterinário.

QUADRO 35.2 Principais indicações para uso de sulfas em animais domésticos.

Espécie animal	Usos
Cães e gatos	Infecções dos sistemas urinário e respiratório e da pele, nocardiose, toxoplasmose
Bovino	Actinobacilose, actinomicose, pasteurelose, coccidiose, poliartrite, pododermatite necrosante
Caprinos, ovinos	Abscesso de casco e enterites, infecções do sistema respiratório, poliartrite
Equino	Infecções secundárias do sistema respiratório, poliartrite, doença navicular de potros
Suíno	Infecções estreptocócicas, rinite atrófica*
Aves	Enterites, coccidiose, infecções do sistema respiratório

*Normalmente se associa com a tetraciclina.

TRIMETOPRIMA E OUTROS INIBIDORES DE REDUTASE

A descoberta do trimetoprima na década de 1970 representou um grande desenvolvimento na quimioterapia, pois esta substância, associada à sulfa, proporcionou a possibilidade de cura para diversas infecções que já não eram mais debeladas com o uso isolado deste quimioterápico.

A trimetoprima, uma diaminopirimidina, é um análogo estrutural do ácido di-hidrofólico (Figura 35.3) e atua inibindo a enzima di-hidrofolato redutase, responsável pela transformação do ácido di-hidrofólico em ácido tetra-

hidrofólico (Figura 35.2). A di-hidrofolato redutase está presente tanto nos mamíferos como nas bactérias; entretanto, a afinidade da trimetoprima pela enzima bacteriana é de aproximadamente 20 a 60 mil vezes maior do que pela dos mamíferos. Portanto, a trimetoprima é um quimioterápico bastante seguro. De fato, estudos conduzidos com cães, gatos e animais de criação mostraram que a administração de doses 5 a 10 vezes maiores do que a recomendada não produziu nenhum tipo de efeito tóxico nestes animais.

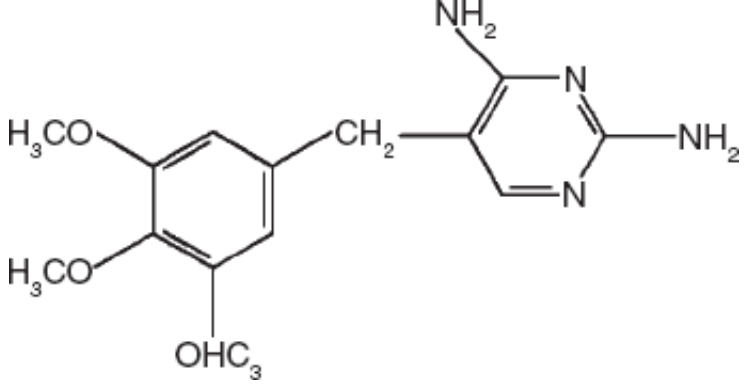
A trimetoprima pode ser usada isoladamente; entretanto, a associação com as sulfas é muito mais vantajosa, já que, quando se associam estes quimioterápicos, há efeito sinérgico, pois as sulfas e a trimetoprima atuam em etapas diferentes na formação do ácido tetra-hidrofólico (ver Figura 35.2). Outra vantagem desta associação é a menor incidência de resistência bacteriana; além disso, ao contrário do uso isolado de qualquer um destes quimioterápicos, a associação de sulfa e trimetoprima apresenta efeito bactericida.

Comumente, encontra-se a associação de trimetoprima com sulfametoxazol, sendo denominada de cotrimazol (Bactrim®, Sulfaprim®,vet Sultrim®,vet Sultrinjex®,vet Tridoxin40®vet);associa-se também o trimetoprima com a sulfadiazina (Tribrissen®, Sulfamax®, Norodine24®,vet Supronal L®,vetTribenil®vet), ou com a sulfadoxina (Borgal®,vet Trissulmax®vet), sendo estas combinações as mais utilizadas em Medicina Veterinária, uma vez que ambas as sulfas possuem características farmacocinéticas mais similares às da trimetoprima, na maioria das espécies de animais domésticos, que aquela apresentada pelo sulfametoxazol.

QUADRO 35.3 Posologia de algumas sulfas para animais domésticos.

Espécie animal	Sulfa*	Vias de administração	Dose	Intervalo de tratamento (horas)	Período de carência para o abate (dias)
Bovino	Sulfametazina	Oral, IV	110 a 200 mg/kg	24	10
	Sulfatiazol	Oral	110 mg/kg	8	?
	Sulfabrometazina	Oral	130 a 200 mg/kg	12	?
	Sulfaclorpiridiazina	IV	65 a 90 mg/kg	12	4
	Sulfadimetoxina	Oral, IV	110 mg/kg	24	7
Equino	Sulfadimetoxina	Oral, IV	44 a 77 mg/kg	24	NA
Suíno	Sulfaclorpiridazina	Oral	44 a 77 mg/kg	24	4
	Sulfametazina	Oral, IV	110 a 200 mg/kg	24	10
Aves	Sulfaquinoxalina	Oral	250 a 400 mg/ℓ	24	10 a 12
	Sulfametazina	Oral	250 a 1.000 mg/ℓ	24	10 a 14
	Sulfametiazol	Oral	1.000 mg/ℓ	24	10 a 14
Cães e gatos	Sulfadimetoxina	IV	50 mg/kg	24	NA
	Sulfisoxazol	Oral	50 mg/kg	8	NA
	Sulfassalazina	Oral	20 a 30 mg/kg	12	NA

IV: via intravenosa; ?: dados não conhecidos ou não estabelecidos; NA: não se aplica. *A maioria das sulfas é comercializada associada a outros antimicrobianos.



■ **Figura 35.3** Estrutura química da trimetoprima.

A associação entre sulfa e trimetoprima tem amplo espectro de ação, atuando em bactérias gram-positivas e gram-negativas, sendo seus principais usos, nos animais domésticos, em infecções dos sistemas respiratório, digestório e urinário.

A ormetoprima é um outro inibidor da di-hidrofolato redutase que tem como vantagem sobre a trimetoprima sua meia-vida maior, na maioria das espécies animais. Devido à sua meia-vida relativamente longa, a ormetoprima é frequentemente associada à sulfadimetoxina (Primor®vet – medicamento não produzido no país), uma sulfa de ação lenta.

O Quadro 35.4 apresenta a posologia das associações da sulfadiazina com a trimetoprima e da sulfadimetoxina com o ormetoprima para animais domésticos. Este Quadro apresenta, ainda, o período de carência de algumas associações de sulfas e inibidores da di-hidrofolato redutase.

Existe ainda um composto inibidor de redutase, a baquiloprima, que normalmente é associado à sulfadimidina (produtos não disponíveis no país), e que possui grandes vantagens sobre a trimetoprima, se usado em ruminantes: apresenta maior meia-vida que este último (em bovinos, a meia-vida da baquiloprima é ao redor de 10 h), não é degradado pela microflora ruminal e pode ser incorporado na forma de bólus juntamente com a sulfa, sendo liberado por até 2 dias.

QUINOLONAS

As quinolonas são um grupo de substâncias químicas antibacterianas, com grande aplicação tanto em Medicina Humana como em Medicina Veterinária. A primeira quinolona introduzida foi o ácido nalidíxico, seguindo-se a flumequina e o ácido oxonílico. Estas substâncias foram denominadas de **quinolonas de primeira geração**. Devido à grande eficiência contra a maioria das Enterobacteriaceae, este grupo tornou-se de escolha no combate a infecções urinárias de difícil tratamento; por outro lado, nenhuma destas quinolonas de primeira geração apresenta qualquer atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*, anaeróbicos e bactérias gram-positivas. Na década de 1980, intensas pesquisas realizadas a partir destas primeiras quinolonas originaram as denominadas **quinolonas de segunda geração**, a partir de então denominadas **fluorquinolonas**, sendo as principais representantes enrofloxacino, orbifloxacino, difloxacino e marbofloxacino (exclusivamente de uso veterinário), e também norfloxacino, ciprofloxacino, ofloxacino, lomefloxacino e pefloxacino. Com a descoberta destas substâncias, ampliou-se o espectro de atividades das quinolonas, pois estas fluorquinolonas apresentam, além da ação contra Enterobacteriaceae, ação contra a *P. aeruginosa*; o ciprofloxacino e o ofloxacino apresentam ainda atividade contra *Chlamydia* sp., *Mycoplasma* sp. e *Legionella* sp. As quinolonas de **terceira geração**, o levofloxacino, o esparfloxacino (os quais, devido aos seus efeitos cardio- e fototóxicos, não vêm sendo mais empregados), e o moxifloxacino, além de atuarem nos microrganismos sensíveis às quinolonas de segunda geração, são eficientes no combate ao *S. pneumoniae*. Existem também as quinolonas de **quarta geração**, como o trovafloxacino, que apresenta também potente atividade contra anaeróbicos. Entretanto, pelos seus efeitos colaterais graves, descritos para o ser humano, particularmente a necrose hepática que pode ser fatal, este quimioterápico é de uso restrito em hospitais, para que haja monitoramento constante. Recentemente, outra fluorquinolona relativamente recente, e considerada de terceira geração, para uso humano, é o

gatifloxacino, a qual, além de apresentar grande eficicácia no combate a todos os microrganismos sensíveis às novas quinolonas, tem excelente ação contra *S. aureus* resistentes à meticilina e ao *S. pneumoniae;* além disto, vários estudos mostram notável aumento de atividade desta nova quinolona a patógenos atípicos do trato respiratório, como *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* e *L. pneumophila*.

Com a descoberta crescente destas novas substâncias, as quinolonas de primeira geração estão, cada vez mais, caindo em desuso, uma vez que, quando comparadas com as fluorquinolonas, apresentam menor espectro de ação e a ocorrência de resistência microbiana se desenvolve bem mais rapidamente.

QUADRO 35.4 Posologia de associações mais frequentes de sulfas e inibidores da di-hidrofolato redutase para animais domésticos.

Associação	Espécie animal	Vias de administração	Dose(mg/kg)	Período de carência para abate (dias)
Sulfadiazina + trimetoprima	Bovinos	IV	15 a 60, a cada 24 h	10
		Oral	15, a cada 12 h	10
			30, a cada 24 h	10
	Equinos	IV, oral	15 a 30, a cada 12 h	10
	Suínos	Oral	15, a cada 12 h	10
	Cães e gatos	IV, oral	15, a cada 12 h	NA
Sulfadimetoxina + ormetoprima**	Bovinos	IV, IM	55, a cada 24 h*	5 a 7
	Cães	Oral	55, a cada 24 h*	NA

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; NA: não se aplica.**Produto não comercializado no país.

Estrutura química e classificação

A base estrutural das quinolonas é o anel 4-quinolona (Figura 35.4). Este anel vem sendo bastante modificado, com o objetivo de obter quinolonas com espectro de ação aumentado. Assim, a substituição do anel piperazinil na posição 7 originou uma molécula ativa contra *Pseudomonas*, e a presença concomitante de um átomo de flúor na posição 6 estende a atividade desta substância para algumas bactérias gram-positivas. A adição de cadeias alquil, na posição para do anel piperazinil e no nitrogênio, na posição 1, aumenta a lipossolubilidade e, consequentemente, o volume de distribuição destas substâncias. A substituição de átomos de hidrogênio por flúor na posição 8 do anel produz aumento significante da atividade biológica das quinolonas.

Mecanismo de ação

As quinolonas são antimicrobianos bactericidas e sua atividade antimicrobiana se relaciona com a inibição das topoisomerases bacterianas do tipo II, também conhecida como DNA girase*; in vitro* inibem também a topoisomerase IV, porém não se sabe se esse fato contribui para ação antibacteriana. As topoisomerases são enzimas que catalisam a direção e a extensão do espiralamento das cadeias de DNA. Assim, embora as quinolonas apresentem diferentes características de ligação com a enzima, todos estes quimioterápicos inibem a DNA girase, impedindo o enrolamento da hélice de DNA em uma forma superespiralada. Em mamíferos, existem algumas topoisomerases, entretanto as quinolonas não exercem ação sobre estas enzimas.

O uso de cloranfenicol (inibidor de síntese proteica) ou rifamicina (inibidor da síntese de DNA), concomitantemente ao uso de quinolonas, produzirá efeito antagônico, pois é necessário haver produção de RNA e síntese proteica para que a quinolona desempenhe seu efeito bactericida.

Características farmacocinéticas

Após a administração por via oral (principal via de administração), as quinolonas são rapidamente absorvidas por animais monogástricos e pré-ruminantes. Por outro lado, o pico máximo de concentração sérica das quinolonas varia conforme a espécie animal; assim, por exemplo, após a administração oral de enrofloxacino, esta fluorquinolona atinge o pico máximo de concentração sérica 0,5, 0,9, 1,4, 2,5 e 5,4 h, respectivamente, em equinos, cães, perus, galinhas e bezerros.

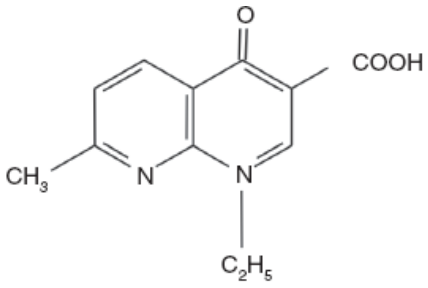
Uma das principais vantagens do uso das fluorquinolonas é o seu amplo volume de distribuição, além da baixa ligação com as proteínas plasmáticas.

O grau de biotransformação das quinolonas é bastante variável. Por exemplo, o ácido nalidíxico é, em sua maior parte, excretado na urina como um conjugado inativo; por outro lado, as fluorquinolonas são parcialmente biotransformadas, sendo excretadas na urina e na bile, em altas concentrações, como substância ativa.

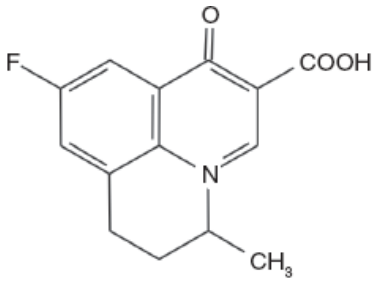
Efeitos tóxicos

As quinolonas são, de maneira geral, bem toleradas, tanto pelos seres humanos quanto pelos animais, porém, existem alguns efeitos tóxicos destes medicamentos já bem determinados. Entre os principais efeitos adversos têm sido descritos danos na cartilagem articular de cães jovens e potros, bem como em algumas espécies de animais de laboratório. Além disto, estudos em animais de laboratório indicam que algumas quinolonas podem causar efeitos teratogênicos; portanto, a utilização de qualquer fluorquinolona é contraindicada para animais em fase de crescimento, bem como em fêmeas prenhes.

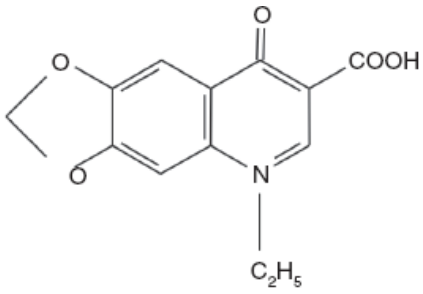
Tem-se relacionado o aparecimento de cristalúria em animais com urina alcalina e tratados com fluorquinolonas; portanto, quando do uso destes antimicrobianos por períodos prolongados, recomendam-se hidratação adequada e acidificação da urina naquelas espécies animais que apresentem urina com pH elevado. Recomenda-se também administrar as quinolonas com precaução a pacientes com insuficiência renal, uma vez que a maior parte é excretada por esta via.



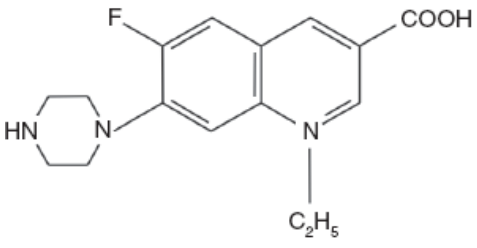
Ácido nalidíxico



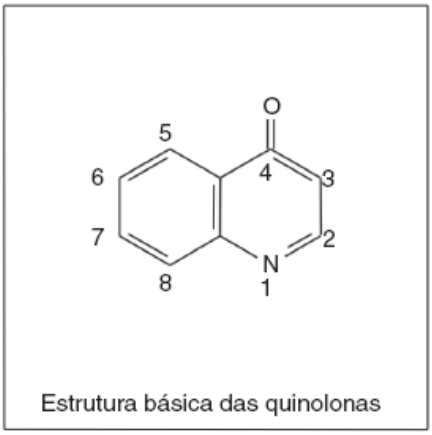
Flumequina



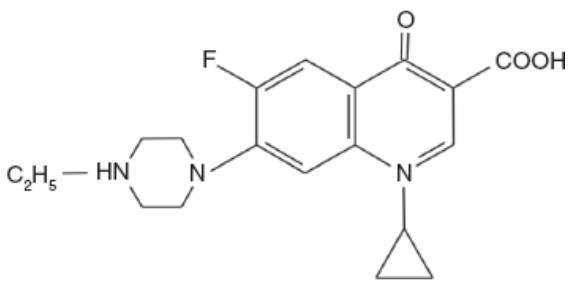
Ácido oxonílico



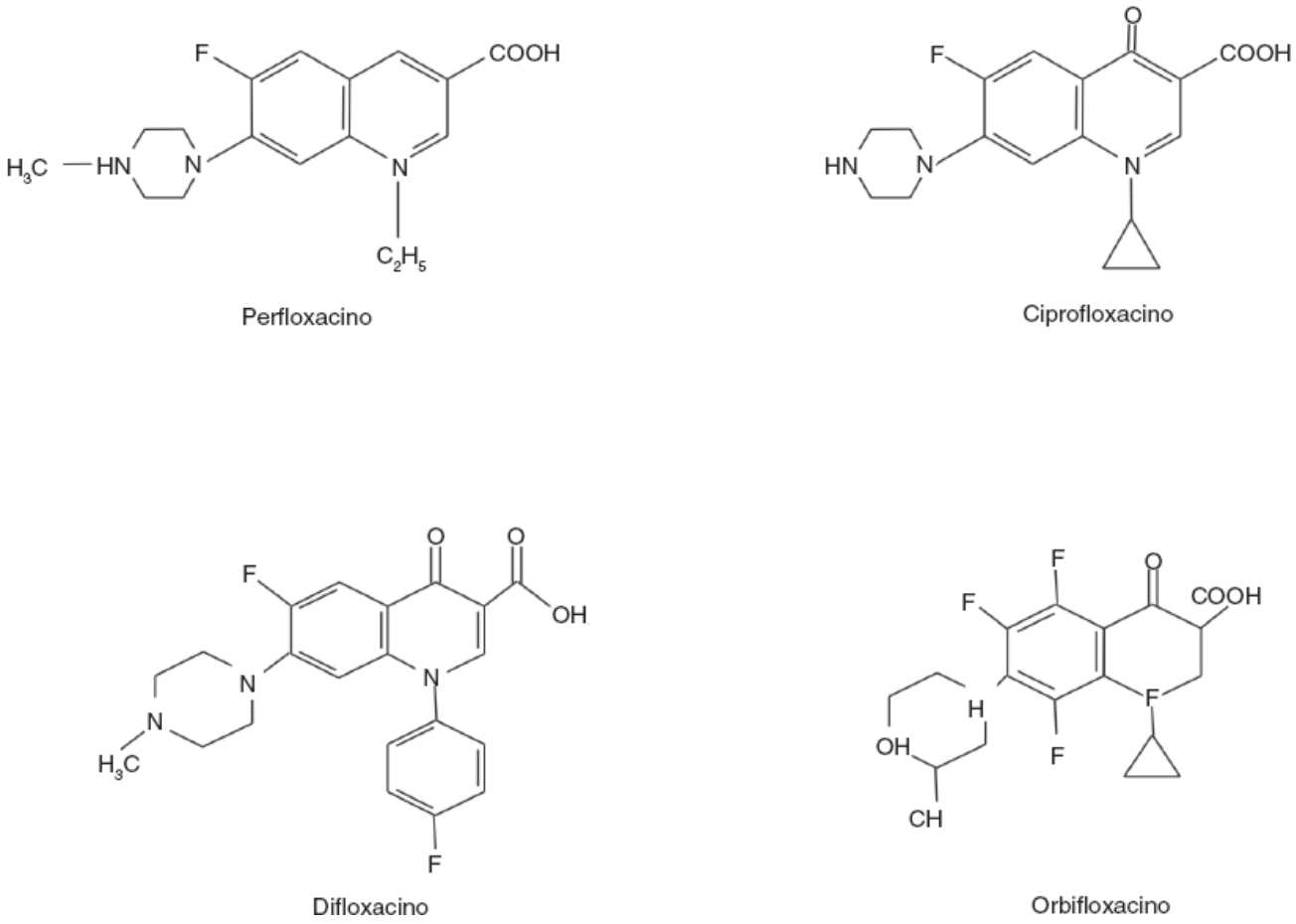
Norfloxacino



Estrutura básica das quinolonas



Enrofloxacino



■ **Figura 35.4** Estrutura química das principais quinolonas.

Em felinos, tem sido descrito um quadro caracterizado por degeneração da retina, levando normalmente à cegueira. Esta alteração foi observada particularmente com o enrofloxacino e tem sido sugerido que esta retinopatia se deva à maior vulnerabilidade da barreira encefálica em felinos, associada às características lipofílicas do enrofloxacino, o que permitiria o acúmulo desta fluorquinolona no SNC nesta espécie animal. Verifica-se, ainda, que felinos que apresentam problemas de infecções urinárias, com falência renal concomitante, apresentam maior risco de desenvolver esta afecção. Recomenda-se também especial atenção quando da administração de enrofloxacino em animais idosos, pois estes também apresentam maior predisposição para desenvolver este distúrbio ocular. Como alguns estudos sugerem que esta alteração da retina está associada a altas doses de enrofloxacino, recomenda-se que a maior dosagem deste medicamento em felinos seja de 5 mg/kg/dia. As fluorquinolonas orbifloxacino e marbofloxacino são as que apresentam menor probabilidade de produzir este efeito retinotóxico.

Em seres humanos, as quinolonas podem causar várias reações no nível do sistema nervoso central, tais como convulsão, depressão, ansiedade, euforia, sonolência e insônia. Por outro lado, em animais domésticos, apenas mínimos efeitos no comportamento geral vêm sendo descritos.

Em cães tratados prolongadamente (período superior a 3 meses) com quinolonas, têm-se relatado alteração da espermatogênese e/ou atrofia testicular. Experimentos realizados em ratos também verificaram decréscimo da atividade testicular, contagem e motilidade espermática.

Reações de fotossensibilização têm sido relatadas, em humanos, principalmente quando do uso de quinolonas mais recentes, como o lomefloxacino e o esparfloxacino; por outro lado, não há dados disponíveis na literatura relativos a este efeito nos animais domésticos.

Interação medicamentosa

As quinolonas diminuem significativamente o metabolismo hepático de algumas substâncias, por meio da inibição do sistema microssomal P-450. Este efeito das quinolonas pode produzir toxicidade grave. O Quadro 35.5 resume os principais exemplos de interações medicamentosas importantes associadas às quinolonas.

Usos

As quinolonas de primeira geração têm, cada vez mais, seu uso limitado, pois, como comentado, apresentam pequeno espectro de ação (somente contra *E. coli* e *Proteus* sp.; o ácido oxonílico tem, além destes, ação contra gram-positivos); além disso, a indução de resistência bacteriana é frequente.

QUADRO 35.5 Interações clínicas significativas das quinolonas.

Substância	Efeito
Metilxantinas	Toxicidade do SNC, incluindo convulsão
AINEs	Excitação do SNC
Varfarina	Aumento do tempo de protrombina, sangramento
Antiácidos contendo magnésio, alumínio, zinco, sucralfato, produtos à base de ferro e multivitamínicos contendo zinco	Decréscimo acentuado da biodisponibilidade da quinolona

AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais; SNC: sistema nervoso central.

Devido ao seu largo espectro de ação, as fluorquinolonas apresentam enorme potencial para uso no tratamento de um grande número de doenças infecciosas. Estes antimicrobianos têm ação em bactérias gram-positivas e gram-negativas, *Mycoplasma* e *Chlamydia*. As fluorquinolonas são ainda efetivas contra *Staphylococcus*, incluindo aqueles resistentes à meticilina. Têm também excelente ação contra bacilos entéricos gram-negativos. Devido à sua capacidade de adentrar os leucócitos, as fluorquinolonas são ativas contra patógenos intracelulares como *Brucella* e *Mycoplasma*.

Em Medicina Veterinária, o enrofloxacino, o norfloxacino e o ciprofloxacino são as fluorquinolonas mais comumente utilizadas. Vêm sendo empregadas no combate a infecções do sistema urinário, especialmente aquelas causadas por *P. aeruginosa*; prostatites; gastrenterite bacteriana grave; pneumonia causada por bacilos gram-negativos; otite por *Pseudomonas*; infecções dérmicas; osteomielite por gram-negativos; meningoencefalites bacterianas e endocardite estafilocócica. O pradofloxacino (Veraflox®, não disponível comercialmente no Brasil), desenvolvido para uso exclusivo em Medicina Veterinária, é a mais nova geração de fluorquinolonas, considerada a quarta geração, em analogia ao trovafloxacino, empregado em humanos. O pradofloxacino apresenta como vantagem a atividade em contra cocos gram-positivos e bactérias anaeróbicas.

O Quadro 35.6 apresenta as principais fluorquinolonas de interesse em Medicina Veterinária, as dosagens utilizadas e especialidades farmacêuticas empregadas em algumas espécies de animais domésticos.

Resistência bacteriana

Ao contrário das quinolonas de primeira geração, a administração clínica das fluorquinolonas produz mutantes resistentes em uma frequência, ainda, relativamente pequena. Por outro lado, deve-se considerar que há uma grande preocupação quanto ao uso indiscriminado de fluorquinolonas; para se ter uma ideia, o ciprofloxacino foi o antibacteriano mais consumido no mundo nos anos iniciais da primeira década do século 21. Este fato, sem dúvidas, propicia a promoção de rápido desenvolvimento de resistência bacteriana às fluorquinolonas de maneira geral.

Até o momento não se verificou resistência bacteriana às quinolonas pelos plasmídeos. A resistência a estes quimioterápicos é atribuída a mutações de genes que codificam a DNA girase e topoisomerase, ou, também, a

alteração de permeabilidade na célula bacteriana. Os mutantes isolados mostram reação cruzada com as diferentes quinolonas; portanto, particularmente em relação ao uso das quinolonas de primeira geração, por induzirem alto grau de resistência bacteriana, estas só devem ser utilizadas quando se realizar o antibiograma. Além disso, os microrganismos resistentes às quinolonas mostram ainda reação cruzada com antimicrobianos de outros grupos, como as cefalosporinas, o cloranfenicol e as tetraciclinas.

QUADRO 35.6 Principais fluorquinolonas utilizadas em Medicina Veterinária: posologia e especialidades farmacêuticas.

Fluorquinolona	Espécie	Posologia (mg/kg)	Especialidades farmacêuticas
Enrofloxacino	Cão, gato	2,5 a 5, oral, a cada 12 h	Baytril®,vet Biofloxacin®,vet Centril®,vet Chemitril®,vet Danetril®,vet Enro Flec®,vet Enrofort®,vet Enrogard®,vet Enropet®,vet Flotril®,vet Floxagen®,vet Floxin®,vet Hertaxin®,vet Iflox®,vet Kinetomax®,vet Mogiflox®,vet Neoflox®,vet Piusana antibiótico®,vet Primociclin®,vet Quinolon®,vet Quinotal®,vet Quinotril®,vet Selvitrex®,vet Trigental®,vet Zelotril®vet
	Ruminantes	2,5 a 5, IM, a cada 24 h	
	Suíno	2,5, IM, oral, a cada 24 h	
	Camundongo, rato, hamster e cobaia	2,5 a 5, oral, IM, SC, a cada 12 h	
	Pássaros	20 a 40, oral, a cada 24 h	
Norfloxacino	Cão, gato	22, oral, a cada 12 h	Diarretron®,vet Norflagen®,vet Norflomax®,vet Norfloxacina Base 50%®,vet Norfloxacino Covelli®,vet Norfloxacino leitões®,vet Norkill®,vet Vetantril®,vet Floxacin®, Norfloxacina – genéricos
	Suíno	7, oral, cada 24 h	
Ciprofloxacino	Cão, gato	5 a 15, oral, a cada 12 h	Ciprodez®,vet Ciproflox®,vet Ciprolac®,vet Cipro®, Ciprofloxacino – genéricos
	Pássaros	20 a 40, oral, a cada 12 h	
Orbifloxacino	Cão, gato	2,5 a 7,5, a cada 24 h	Posatex®vet**
Difloxacino	Cão	10 a 50, oral, a cada 8 h	Dicural*
Marbofloxacino	Cão	2,75 a 5,5, a cada 24 h	Marbopet®vet

IM: via intramuscular; SC: via subcutânea. *Não produzido no país. vetUso veterinário. **Associado a furoato de mometasona e 24 µg de posaconazol.

DERIVADOS NITROFURÂNICOS

Os derivados nitrofurânicos são um grupo de quimioterápicos que apresentam amplo espectro de ação contra bactérias gram-negativas, gram-positivas e alguns protozoários e fungos. Dependendo da concentração usada, podem ser bactericidas ou bacteriostáticos.

Uma grande vantagem na utilização destes quimioterápicos refere-se à resistência bacteriana, que ocorre raramente. Por outro lado, o uso dos nitrofurânicos por via sistêmica tem sido bastante limitado, devido ao relato de aparecimento de efeitos tóxicos frequentes, como diáteses hemorrágicas com trombocitopenia, anemia, aumento do tempo de sangramento, efeitos no nível do sistema nervoso central, anorexia e vômitos. A atividade antimicrobiana dos derivados nitrofurânicos é bastante reduzida em presença de pus, sangue e leite.

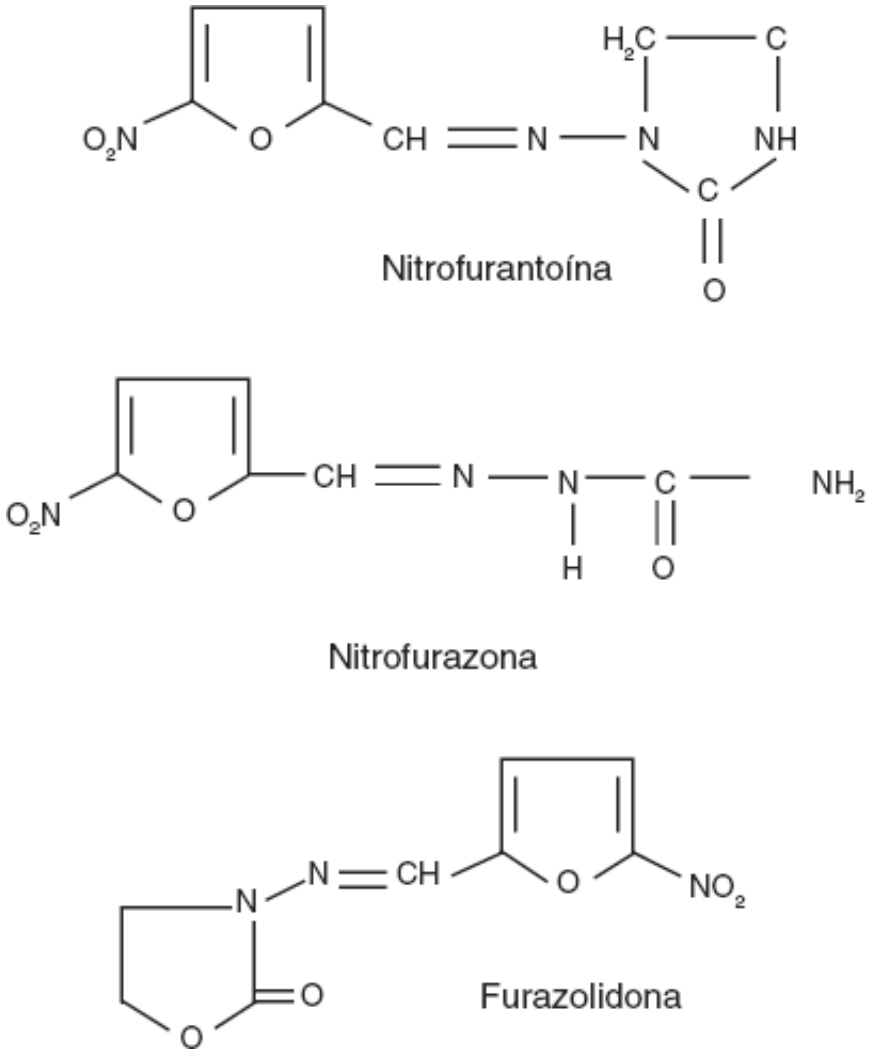
O mecanismo de ação dos derivados nitrofurânicos não está ainda perfeitamente elucidado; sugere-se que sua ação antimicrobiana esteja relacionada com a redução destes compostos por flavoproteínas bacterianas, formando intermediários altamente reativos que causam danos ao DNA bacteriano e, consequentemente, morte.

Três são os compostos nitrofurânicos usados clinicamente. São eles a **nitrofurantoína**, a **furazolidona** e a **nitrofurazona**. Os derivados nitrofurânicos foram, proibidos já, há alguns anos, pelo MAPA, para uso em

animais produtores de alimentos, já que foi constatada atividade cancerígena em estudos realizados em ratos e em camundongos. As estruturas químicas destes quimioterápicos são apresentadas na Figura 35.5.

Nitrofurantoína

A nitrofurantoína é um derivado nitrofurânico usado especificamente para tratamento de infecções do sistema urinário, principalmente em cães.



■ **Figura 35.5** Estrutura química dos principais derivados nitrofurânicos.

A nitrofurantoína é administrada por via oral e é rápida e completamente absorvida. A meia-vida plasmática deste nitrofurano é pequena, pois é rapidamente excretado pelos rins. A nitrofurantoína atravessa as barreiras hematencefálica e placentária; devido a este fato, não se recomenda sua utilização em animais prenhes.

A biotransformação da nitrofurantoína ocorre rapidamente, em vários sítios, principalmente no nível hepático.

A nitrofurantoína é usada como antisséptico das vias urinárias, para várias espécies animais (Quadro 35.7).

Este quimioterápico é contraindicado em animais com nefropatias e deverá ser usado com muita cautela em pacientes com histórico de diabetes e anemia. Os principais efeitos colaterais descritos com o uso da nitrofurantoína são vômito, reações de hipersensibilidade e alterações do sistema nervoso periférico (normalmente fraqueza); têm-se ainda relatado hepatopatia e polimiosite.

QUADRO 35.7 Posologia e algumas especialidades farmacêuticas dos derivados nitrofurânicos.

Derivado nitrofurânico	Espécie animal	Dose(mg/kg)	Intervalo de tratamento (horas)	Especialidades farmacêuticas

Nitrofurantoína	Cães	4	8	Macrodantina®, Hantina®
	Gatos	4	8	
	Equinos	10	24	
Furazolidona	Cães	2 a 4	12	Giarlan®, Funed furazolidona®
	Equinos	15 a 25	24	–

Furazolidona

Este derivado nitrofurânico é amplamente utilizado no tratamento de infecções no sistema digestório, principalmente causadas por *Salmonella*, *Shigella* e *Vibrium cholerae, Staphylococcus, Streptococcus* e *E. coli*. Os efeitos adversos, como vômito, diarreia e anorexia, são raramente descritos. O Quadro 35.7 apresenta a posologia deste quimioterápico para diferentes espécies animais.

Nitrofurazona

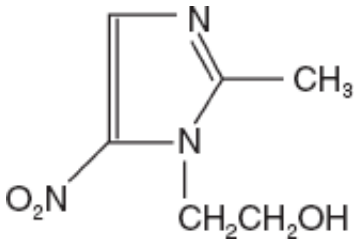
A nitrofurazona (Furacin®, Furanew®, Cleanbac®), também conhecida como nitrofural, é um derivado nitrofurânico de uso tópico, bastante utilizado no tratamento de queimaduras e enxertos.

São raros os efeitos adversos produzidos pela nitrofurazona, relatando-se apenas dermatite alérgica de contato.

METRONIDAZOL

O metronidazol (Flagyl®, Giardicid 500®,vet* Stomorgyl®vet* e Metronidazol – genéricos) é um composto nitroimidazólico heterocíclico, com estrutura química semelhante à dos nitrofuranos (Figura 35.6).

Da mesma maneira que os derivados nitrofurânicos, o mecanismo de ação do metronidazol ainda não está perfeitamente esclarecido, sugerindo-se, entretanto, que tenham mecanismo semelhante ao dos derivados nitrofurânicos.



■ **Figura 35.6** Estrutura química do metronidazol.

A administração do metronidazol se faz por via intravenosa e, principalmente, por via oral, sendo rapidamente absorvido por espécies monogástricas. Após sua absorção, o metronidazol é amplamente distribuído pelo organismo, atravessando as barreiras hematencefálica e placentária, e, por possuir efeito mutagênico, não se indica seu uso em animais prenhes.

Este quimioterápico é biotransformado no fígado, por oxidação e conjugação com glicuronídeo; entretanto, uma grande parte do metronidazol (mais da metade) é excretada na urina, em sua forma ativa.

Os efeitos colaterais observados quando da administração oral de metronidazol são raros e incluem ataxia, convulsão e neuropatia periférica. Em humanos, têm sido descritas tonturas e cefaleia. Em cães, vêm sendo relatadas neutropenia e hematúria.

O metronidazol é usado no tratamento de infecções causadas por bactérias anaeróbicas, principalmente *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* e *Bacteroides.* O metronidazol também exerce ação em protozoários, como *Trichomonas*, *Giardia* e *Entamoeba hystolytica* (o uso do metronidazol para o

tratamento de infecções por protozoários está detalhadamente descrito no *Capítulo 45*). O Quadro 35.8 apresenta a posologia do metronidazol para algumas espécies de animais domésticos.

QUADRO 35.8 Posologia do metronidazol para algumas espécies de animais domésticos.

Espécie animal	Posologia
Cão	15 a 50 mg/kg, VO, a cada 24 h/5 dias
Gato	10 a 25 mg/kg, VO, a cada 24 h/5 dias
Ruminantes	75 mg/kg, IV, a cada 12 h/3 aplicações; ou 30 mℓ de solução 1% associada a pomada tópica a 5%
Equino	15 mg/kg, IV, VO, a cada 8 h; ou 20 mg/kg, IV, VO, a cada 12 h
Aves	200 a 400 ppm na água de bebida, por 5 dias

VO: via oral; IV: via intravenosa.

BIBLIOGRAFIA

Abd-Allah, A.R.A.; Aly, H.A.A.; Moustafa, A.M.A.; Abdel-Aziz, A.H.; Hamada, M.A. Adverse testicular effects of some quinolone members in rats. *Pharmacol Res.*, v. 41, p. 211-219, 2000.

Allen, D.G.; Pringle, J.K.; Smith, D. *Handbook of veterinary drugs*. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1993.

Ambrose, P.G.; Owens Jr, R.C.; Quintiliani, R.; Nightingale, C.H. New generations of quinolones: with particular attention to levofloxacin. *Con Med.*, v. 61, p. 269-272, 1997.

Bahri, J.E.; Blouin, A. Fluoroquinolones: a new family of antimicrobials. *Comp Contin Educ Pract Vet.*, v. 13, p. 1429-1433, 1991.

Ball, P. Adverse drug reactions: implications for the development of fluorquinolones. *J An Chem.*, v. 51, Suppl. S1, p. 21-27, 2003.

Bergeron, M. The pharmacokinectics and tissue penetration of the fluorquinolones. *Clin. Invest. Med.*, v. 12, p. 20-27, 1989.

Bevill, R.F. Sulfonamide residues in domestic animals. *J Vet Pharmacol Therap.*, v. 12, p. 241-252, 1989.

Blondeau, J.M. Expanded activity and utility of new fluoroquinolones: a review. *Clin Therap.*, v. 21, p. 3-30, 1999.

Borcherding, S.M.; Stevens, R.; Nicholas, R.A.; Corley, C.R; Self, T. Quinolones: a practical review of clinical uses, dosing considerations, and drug interactions. *J Fam Pract.*, v. 42, p. 69-78, 1996.

Bushby, S.R.M. Sulfonamide and trimethoprim combinations. *J Am Vet Med Assoc.*, v. 176, p. 1049-1053, 1980.

Chide, O.E.; Orisakwe, O. E. Structural development, haematological immunological and pharmacological effects of quinolones. *Rec Pat Anti-Infective Drug Disc.*, v. 2, p. 157-168, 2007.

Dow, S.W.; Papich, M.G. An update on antimicrobials: new uses, modifications and developments. *Vet Med.*, v. 7, p. 707-715, 1991.

Friis, C. Penetration of danofloxacin into the respiratory tract tissues and secretions in calves. *Am. J. Vet. Res.,* v. 54, p. 1122-1127, 1993.

Górniak, E. Os progressos da moderna quimioterapia no tratamento das estreptococias em geral e os efeitos terapêuticos da "sulfanilamida" na adenite equina em particular. In: *II Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária, Belo Horizonte*, 1943.

Hooper, D.C. Clinical applications of quinolones. *Bioch Biop Acta.*, v. 1400, p. 45-61, 1998.

Hooper, D.C.; Wolfson, J.S. Fluorquinolone antibacterial agents. *New Engl J Med.*, v. 324, p. 384-389, 1991.

Huovinen, P.; Sundström, L.; Swedberg, G.; Sköld, O. Trimetoprim and sulfonamide resistance. *Antimicrob Agents Chemother.*, v. 39, p. 279-289, 1995.

Kant, V.; Singh, P.; Verma, P.K.; Bais, I.; Parmar M.S.; Gopal, A.; Gupta, V. Anticoccidial drugs used in the poultry: an overview. *Science International*, v. 1, 2013.

Landoni, M. F.; Albarellos, G. The use of antimicrobial agents in broiler chickens. *Vet J.*, v. 205, p. 21-27, 2015.

Ling, G.V. Treatment of urinary tract infections. *Vet Clin N Am*. (small animal practice), v. 9, p. 795-804, 1979.

Liu, H.H. Safety profile of the fluoroquinolones. *Drug Saf.*, v. 33, p. 353-369, 2010.

Martinez, M.; McDermott, P.; Walker, R. Pharmacology of the fluoroquinolones: a perspective for the use in domestic animals. *Vet J.*, v. 172, p. 10-28, 2006.

Meinen, J.B; McClure, J.T.; Rosin, E. Pharmacokinetics of enrofloxacin in clinically normal dogs and mice and drug pharmacodynamics in neutropenic mice with *Escherichia coli* and staphylococcal infections. *Am J Vet Res.*, v. 56, p. 1219-1224, 1995.

Neer, T.M. Clinical pharmacologic features of fluoroquinolone antimicrobial drugs. *J Am Vet Med Assoc.*, v. 193, p. 577-580, 1988.

Orsini, J.A.; Widener, G.D. Perkons, S. The fluoroquinolones: clinical applications in veterinary medicine. *Comp Contin Educ Pract Vet*., v. 14, p. 1491-1495, 1992.

Perez-Martinez, J.A. Las quinolonas: estructura quimica, mecanismo de acción bactericida y perfil de farmacología clinica. *Vet Méx.*, v. 23, p. 57-66, 1992.

Plumb, D.C. *Veterinary drug handbook*. 4. ed. Ames: Blackwell; 2002.

Prescott, J.F.; Baggot, J.D. Antifungal chemotherapy. In: *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1988, p. 235-256.

Prescott, J.F.; Baggot, J.D. Antimicrobial drugs that inhibit nucleic acid funtion. In: *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1988, p. 207-233.

Ruiz, J. Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. *J Antim Chemot*., v. 51, p. 1109-1117, 2003.

Searle, A. Fluoroquinolone. *Aust Vet Practit*., v. 20, p. 172-173, 1990.

Stein, G. Drug interactions with fluorquinolones. *Am J Med*., v. 91 (suppl 6A), p. 6A-81S-86S, 1991.

Vancustsem, P.M.; Babish, J.G.; Schwark, W.S. The fluoroquinolone antimicrobials: structure, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity. *Cornell Vet*., v. 80, p. 173-186, 1990.

Wimer, S.M.; Schoonover, L.; Garrison, M.W. Levofloxacin: a therapeutic review. *Clin. Therap*., v. 20, p. 1049-1065, 1998.

Wolfson, J.S.; Hooper, D.C. Overview of fluorquinolone safety. *Am J Med*., v. 91, (suppl 6A), p. 6A-153S-161S, 1991.

*Associado a outros antimicrobianos.

36

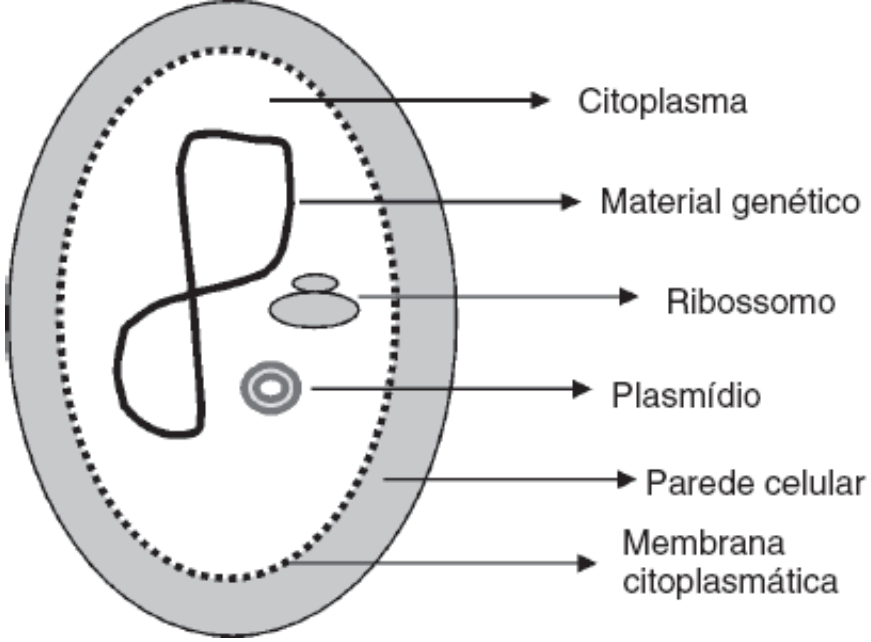
Antibióticos que Inferferem na Síntese da Parede Celular: Betalactâmicos

Helenice de Souza Spinosa

INTRODUÇÃO

A parede celular é uma estrutura que recobre a membrana citoplasmática encontrada apenas nas bactérias (seres procariotas, isto é, organismos unicelulares que não apresentam seu material genético delimitado por uma membrana), sendo responsável pelas funções de proteção, sustentação e manutenção da forma da bactéria (Figura 36.1). Como a parede celular é uma estrutura fundamental para a manutenção da vida da bactéria, pois o meio interior da bactéria é hiperosmolar em relação ao meio exterior, a supressão da sua síntese conduz à desintegração da célula. Portanto, os antimicrobianos que inibem a síntese da parede celular são bactericidas.

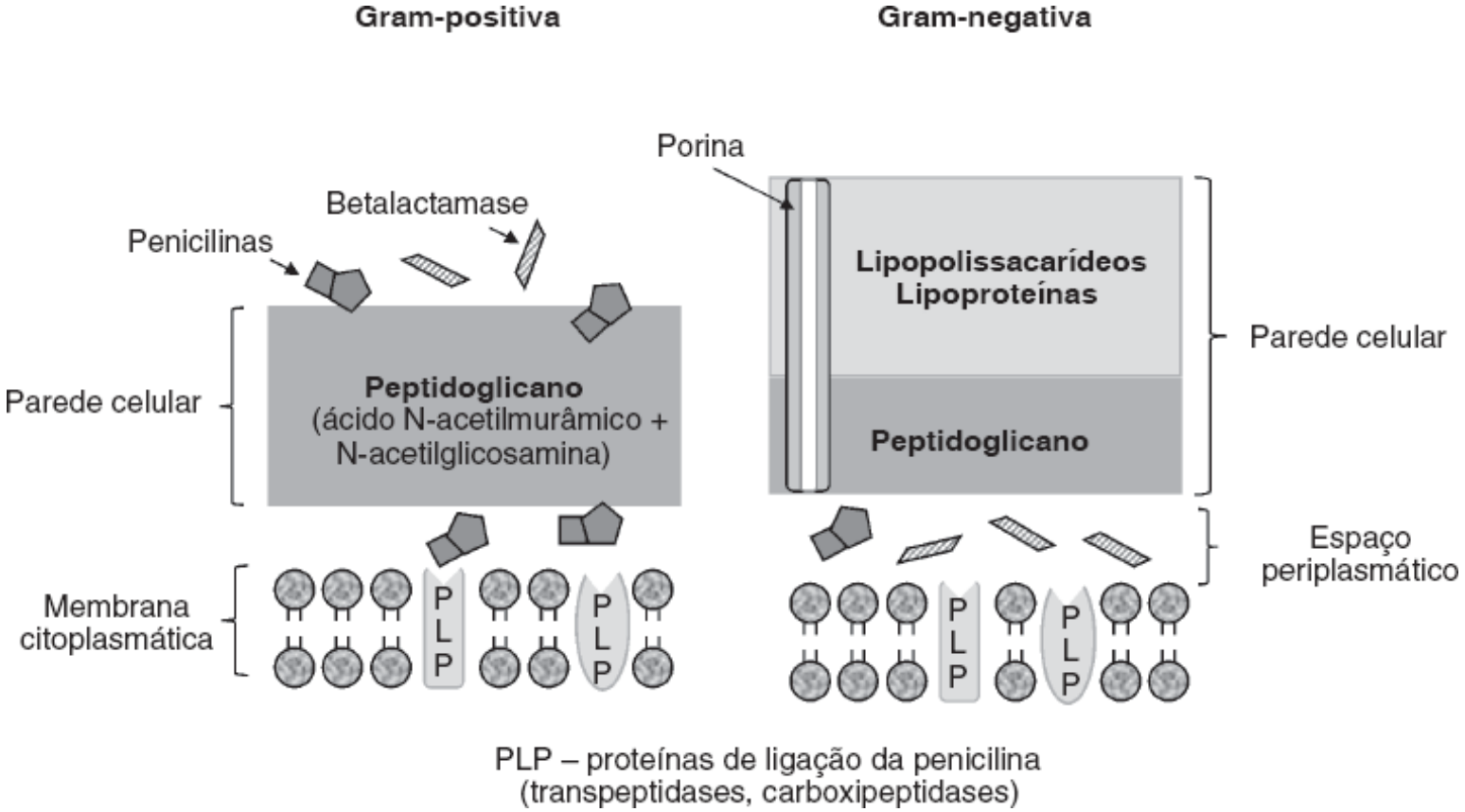
A parede celular é constituída de peptidoglicano (também chamado de mureína ou mucopeptídio); este é composto por ácido N-acetilmurâmico e por N-acetilglicosamina associados a aminoácidos. A composição e a estrutura da parede celular determinam o comportamento da célula bacteriana frente à coloração de Gram. Na parede celular das bactérias gram-positivas (coram em roxo) existe apenas uma camada homogênea e espessa de peptidoglicano. Nas bactérias gram-negativas (coram em vermelho) a camada de peptidoglicano (folheto interno) é mais delgada e sobre esta existe uma camada constituída de lipopolissacarídeos (LPS) e lipoproteínas (folheto externo); a coesão entre os dois folhetos se dá por meio de ligações covalentes entre as lipoproteínas do folheto externo e os peptidoglicanos. No folheto externo existem ainda canais proteicos, chamados de porinas, que permitem a passagem de água e pequenas moléculas hidrofílicas. Alguns microrganismos possuem ainda uma cápsula envolvendo a parede celular. A Figura 36.2 ilustra a composição da parede celular de bactérias gram-positivas e gram-negativas.



■ **Figura 36.1** Esquema ilustrativo da estrutura das bactérias.

Nas bactérias gram-positivas, cerca de 90% da parede celular é composta pelo peptidoglicano, que geralmente forma cerca de 20 camadas; o restante da parede é composto basicamente por ácido teicoico. Nas bactérias gram-negativas, apenas cerca de 10% da parede corresponde ao peptidoglicano, formando uma camada única ou dupla; os demais componentes da parede celular dessas bactérias são as lipoproteínas e lipopolissacarídeos.

O comportamento distinto da parede celular das bactérias em relação à coloração de Gram se deve ao fato de que ambas as paredes são coradas pelo corante de Gram (violeta de genciana e Lugol), porém o solvente (álcool ou acetona) usado para lavar as células leva à eliminação do folheto externo das bactérias gram-negativas, permanendo apenas a camada delgada de peptidoglicano, a qual não retém suficientemente o corante. Já as bactérias gram-positivas retêm o corante na sua espessa parede.



■ **Figura 36.2** Composição da parede celular das bactérias gram-positivas e gram-negativas.

A síntese da parede celular é feita em quatro etapas. Inicialmente, as bactérias sintetizam os precursores do peptidoglicano, a uridina difosfato (UDP) do ácido N-acetilmurâmico e a UDP-N-acetilglicosamina. Esses aminoaçúcares do peptidoglicano são unidos, de forma alternada, dando origem a longas fitas, sendo o UDP descartado. Fixado ao ácido N-acetilmurâmico, há um peptídio de cinco aminoácidos; os dois aminoácidos terminais desse peptídio são a D-alanina. Na segunda etapa os precursores são transferidos a um transportador de natureza lipídica existente na membrana citoplasmática da bactéria, o undecaprenol-fosfato (também conhecido como bactoprenol, porém hoje se sabe que não é exclusivo de bactérias), que transporta substâncias hidrofílicas (como os açúcares) pela barreira hidrofóbica da membrana. Na terceira etapa, os dissacarídeos se polimerizam em cadeias lineares no exterior da membrana citoplasmática, porém permanecem unidos ao undecaprenil fosfato, sendo liberados pela ação de uma fosfatase específica que elimina o fosfato terminal (desfosforilação), regenerando o transportador para retornar ao ciclo. A quarta etapa consiste na clivagem da D-alanina terminal das cadeias peptídicas pela transpeptidase, formando uma ligação cruzada com o peptídio adjacente, proporcionando à parede celular estabilidade e rigidez.

Os antimicrobianos que inibem a síntese da parede celular podem interferir em uma dessas etapas:

- A fosfomicina inibe a enzima citoplasmática enolpiruvato transferase devido a sua ligação covalente ao radical de cisteína do sítio ativo, bloqueando a adição de fosfoenolpiruvato à UDP-N-acetilglicosamina. Portanto, interfere na primeira etapa da formação da parede celular
- A bacitracina inibe a desfosforilação do undecaprenol-fosfato e na ausência do transportador interrompe-se a síntese da parede celular
- Os glicopeptídios (vancomicina, teicoplanina, avoparcina) ligam-se à D-alanina-D-alanina inibindo, portanto, a transpeptidação (ligação cruzada)
- Os antibióticos betalactâmicos (penicilinas e cefalosporinas) inibem as transpeptidases que estão envolvidas na ligação cruzada do peptidoglicano.

A Figura 36.3 ilustra as etapas da síntese da parede celular e os locais de atuação de alguns antibióticos que impedem a síntese da parede celular.

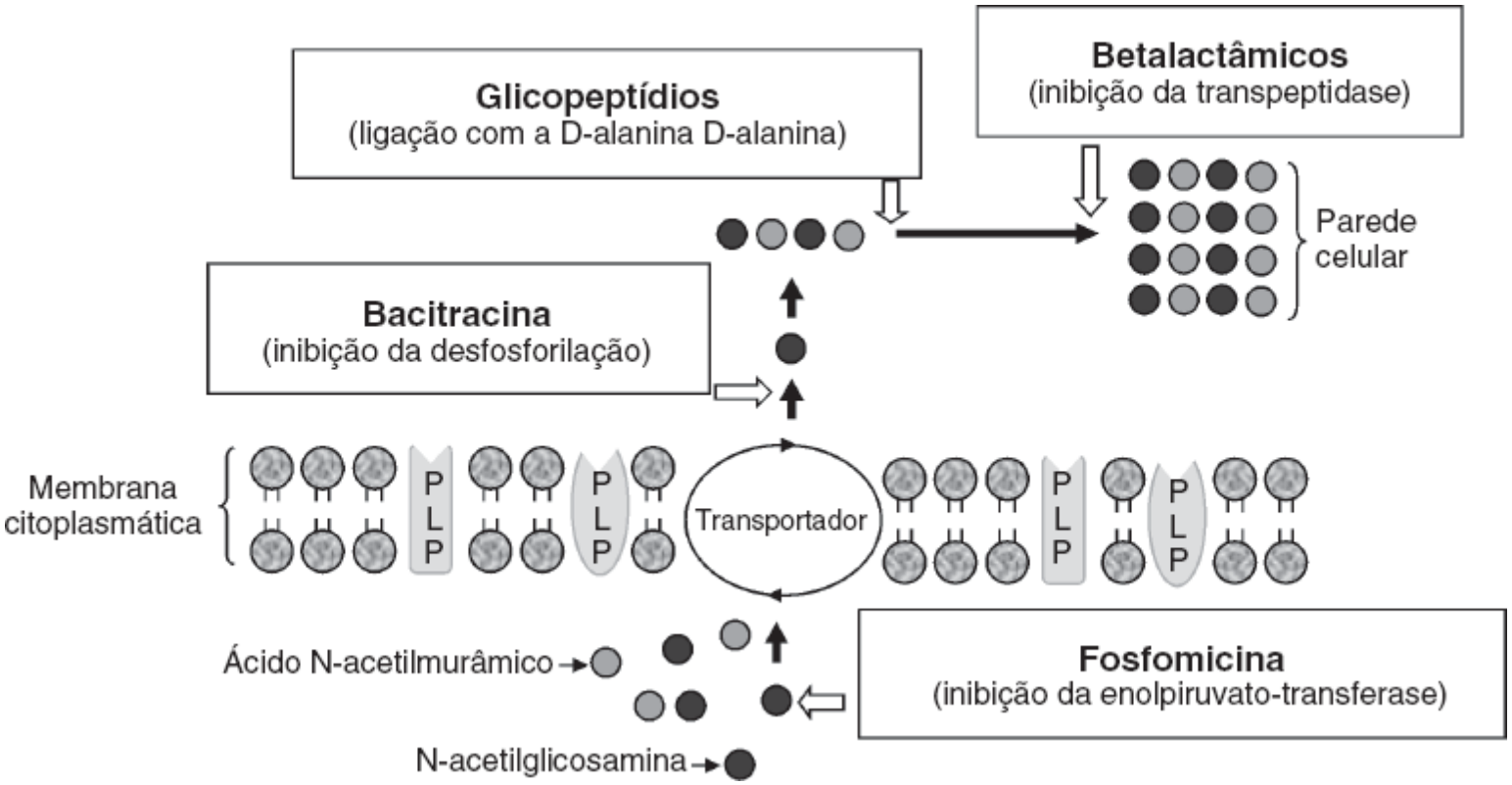
ANTIBIÓTICOS BETALACTÂMICOS

As penicilinas e as cefalosporinas são polipeptídios, cuja estrutura química tem um anel betalactâmico. As penicilinas são derivadas do ácido 6-aminopenicilânico e as cefalosporinas do ácido 7-aminocefalosporânico (Figura 36.4). Ambos os grupos de antibióticos impedem a síntese da parede celular, interferindo na última etapa da síntese do peptidoglicano. Os antibióticos betalactâmicos inibem a atividade da transpeptidase e de outras enzimas chamadas de proteínas de ligação da penicilina (PLP) (como, por exemplo, carboxipeptidases e outras transpeptidases). Essas proteínas de ligação da penicilina catalisam as ligações cruzadas das unidades poliméricas de glicopeptídios que formam a parede celular (Figura 36.3). Esses antibióticos exercem ação bactericida, porém deve ser ressaltado que não são capazes de atuar na parede celular já formada; a condição essencial para ação bactericida destes antibióticos é que os microrganismos estejam se multiplicando (fase de crescimento logarítmico), quando, então, há necessidade da síntese da parede celular.

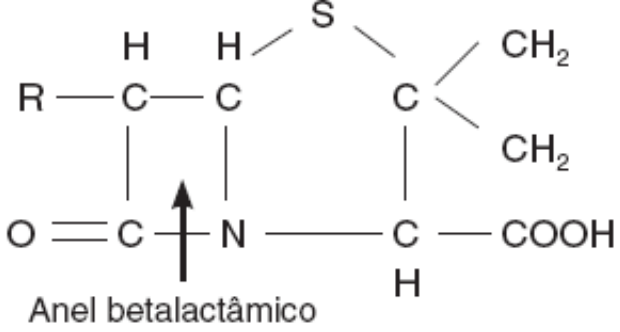
Os antibióticos betalactâmicos são antimicrobianos tempo-dependente, isto é, o fator de maior importância para determinar sua eficácia é o período de tempo (T) no qual a concentração plasmática fica acima da concentração inibitória mínima (CIM) para uma dada bactéria (T > CIM) (para detalhe, veja *Capítulo 33*). Para os antimicrobianos tempo-dependentes, o tempo que a bactéria fica exposta ao agente é mais importante que a concentração do antimicrobiano necessária para destruir o microrganismo. Em alguns casos, por exemplo, no tratamento de infecções por estafilococos, a concentração do antibiótico betalactâmico pode cair abaixo da CIM e ainda obter-se a cura devido ao efeito pós-antibiótico; contudo, esse efeito não é observado em infecções causadas por bacilos gram-negativos. Nesse sentido, considerando que as CIMs são mais baixas em bactérias gram-positivas, podem ser empregados intervalos maiores entre as doses para o tratamento de infecções

causadas por bactérias gram-positivas, quando comparados com os intervalos das bactérias gram-negativas, uma vez que é mais fácil manter a concentração plasmática acima da CIM na primeira situação.

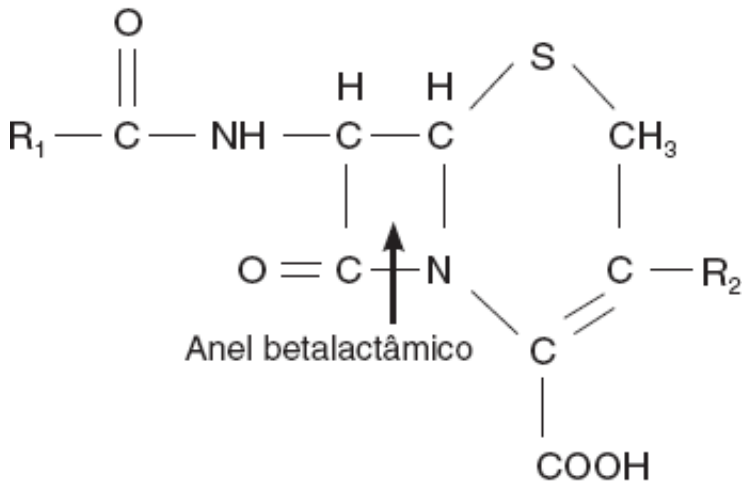
De modo geral, considera-se a duração ótima da concentração plasmática dos antibióticos betalactâmicos aquela que permanece acima da CIM durante metade do tempo (50%) do intervalo entre as doses. Esse período pode variar na dependência da resposta imune do animal e do antibiótico betalactâmico. Por exemplo, imipeném e meropeném, que são antibióticos betalactâmicos com atividade bactericida maior do que aquela das penicilinas e das cefalosporinas, pode apresentar concentração plasmática acima da CIM por cerca de 30% do tempo do intervalo entre as doses.



■ **Figura 36.3** Esquema das etapas da síntese da parede celular e os locais de ação de alguns antibióticos que interferem nessa síntese.



Ácido 6-aminopenicilânico



Ácido 7-aminocefalosporânico

■ **Figura 36.4** Estrutura básica das penicilinas (ácido 6-aminopenicilânico) e das cefalosporinas (ácido 7-aminocefalosporânico).

Resistência microbiana aos antibióticos betalactâmicos

A resistência microbiana aos antibióticos betalactâmicos tem sido bastante estudada. Três fatores determinantes dessa resistência foram descritos: produção de betalactamases, redução da penetração através camada externa da parede celular e dificuldade do antibiótico betalactâmico para atingir o sítio de ligação (*i. e.*, a proteína de ligação da penicilina, PLP).

O mecanismo de resistência mais importante é a produção de betalactamases pelas bactérias; essas enzimas inativam o antibiótico quebrando o anel betalactâmico. As betalactamases produzidas por diferentes bactérias apresentam propriedades físicas, químicas e funcionais variadas; algumas betalactamases são específicas para as penicilinas (penicilinases), algumas para as cefalosporinas (cefalosporinases) e outras são de atuar em ambos os grupos de antibióticos.

Os genes que codificam as betalactamases podem ocorrer por meio de mutações no cromossomo bacteriano ou transferidos por plasmídios ou transpósons. Foram descritas cerca de 190 betalactamases; algumas têm localização extracelular e outras se localizam entre a membrana celular da bactéria e a parede celular (Figura 36.2). A betalactamase estafilocócica produzida por *Staphylococcus* sp. tem localização extracelular, não inativa as cefalosporinas e as isoxazolilpenicilinas (oxacilina, dicloxacilina) e pode ser inativada pelo ácido clavulânico (inibidor da betalactamase). Já as bactérias gram-negativas secretam as betalactamases no espaço periplasmático, podem hidrolisar penicilinas, cefalosporinas ou ambos os grupos de antibióticos e algumas dessas enzimas são inibidas pelos inibidores de betalactamases (ácido clavulânico, sulbactam).

As bactérias gram-negativas podem também produzir parede celular com modificação no folheto externo, tornando-as menos permeáveis aos antibióticos betalactâmicos. Assim, as proteínas porinas modificadas podem

impedir a passagem dos antibióticos betalactâmicos; podem também retardar ou reduzir a entrada desses antibióticos, tornando-os mais vulneráveis à atuação das betalactamases.

Penicilinas

Histórico

A descoberta da penicilina se deu por acaso. Em 1928, Alexander Fleming, um pesquisador do Hospital St. Mary's em Londres, observou que, no meio de cultura em que havia semeado estafilococos, ocorreu contaminação por um fungo, causando a lise das bactérias ao seu redor. Como o fungo era do gênero *Penicillium*, Fleming chamou esta substância produzida pelo fungo e que tinha nítida ação bactericida sobre vários microrganismos patogênicos de **penicilina**. Fleming chegou a usar filtrados do caldo no qual o *Penicillium* havia sido cultivado sobre feridas infectadas, porém sem sucesso terapêutico. Somente mais tarde, cerca de dez anos após estes achados, um grupo de pesquisadores liderados por Florey, em Oxford, aperfeiçoou a penicilina como agente terapêutico, obtendo-a a partir de caldos de cultura de *Penicillium notatum*. Em 1940, o material bruto então obtido mostrou-se eficiente quando administrado por via parenteral em camundongos com infecção experimental por estreptococos. A eficácia terapêutica da penicilina, aliada ao seu alto índice terapêutico, abriram as perspectivas para o seu amplo uso e a procura de outros agentes com as mesmas características.

Classificação

As modificações na molécula do ácido 6-aminopenicilânico e o espectro de ação das penicilinas permitem classificálas em vários grupos, como mostrado no Quadro 36.1. A seguir, são comentadas as penicilinas de maior interesse em Medicina Veterinária.

Penicilinas naturais

As penicilinas naturais, isto é, obtidas a partir de variedades do fungo *Penicillium* são denominadas com as letras maiúsculas do alfabeto. Assim, têm-se penicilinas K, F, G e X; dentre estas, a mais potente é a penicilina G, sendo a única usada terapeuticamente.

A penicilina G é um dos poucos antibióticos cuja dose ainda é expressa em unidades internacionais (UI); uma unidade representa a atividade específica de 0,6 µg de penicilina sódica. Assim, a penicilina G sódica cristalina pura tem 1.666 unidades por miligrama.

A penicilina G (benzilpenicilina) é inativada pelo pH ácido do estômago, razão pela qual é usada exclusivamente por vias parenterais. O ácido gástrico hidrolisa a cadeia lateral amídica e abre o anel betalactâmico, fazendo com que a penicilina G perca sua atividade antibacteriana. Apenas 15% do medicamento administrado por via oral chegam na sua forma ativa no duodeno, sendo rapidamente absorvidos.

QUADRO 36.1 Classificação das penicilinas.

Grupo	Observação
Penicilinas G ou benzilpenicilinas: • Cristalina: sódica e potássica • Longa duração: procaína e benzatina	Espectro de ação: bactérias gram-positivas Via de administração: parenteral
Penicilina V ou fenoximetilpenicilina	Espectro de ação: bactérias gram-positivas Via de administração: oral
Penicilinas resistentes às betalactamases (também chamadas de penicilinas antiestafilocócicas): • Isoxazolilpenicilinas: oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina	Espectro de ação: Staphylococcus spp. resistentes às betalactamases; pouca atividade contra bactérias gram-negativas devido à dificuldade de atravessar a camada externa da parede celular

• Meticilina • Nafcilina	
Penicilinas de amplo espectro de ação: • Aminopenicilinas: ampicilina (e suas pró-drogas hetacilina, metampicilina, pivampicilina, bacampicilina) e amoxicilina • Amidopenicilinas: mecilinam (também chamada de andinocilina)	Espectro de ação: amplo, porém são sensíveis às betalactamases
Penicilinas antipseudômonas: • Carboxipenicilinas: carbenicilina, ticarcilina • Ureidopenicilinas: azlocilina, mezlocilina, piperacilina	Espectro de ação: amplo com atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*

A penicilina G é utilizada nas formas: cristalina sódica e potássica; procaína e benzatina. A diferença entre estas formas está nas suas características farmacocinéticas. Assim, a penicilina G cristalina (sódica e potássica), quando administrada por via subcutânea (SC) ou intramuscular (IM), apresenta latência de cerca de 30 min para atingir os níveis terapêuticos, e estes se mantêm por 4 a 6 h. A penicilina G procaína, por estas mesmas vias, tem latência de 1 a 3 h para atingir níveis terapêuticos, que são mantidos por cerca de 12 a 24 h, porém os níveis séricos são mais baixos do que aqueles obtidos com a penicilina cristalina. A penicilina G benzatina apresenta latência de 8 h, com níveis séricos podendo perdurar por 3 a 30 dias; ressalte-se que estes níveis são mais baixos e vão decaindo gradativamente e, na dependência do microrganismo, podem ser ineficazes para debelar o processo infeccioso. Devido ao fato de as penicilinas G procaína e benzatina permanecerem no organismo animal por tempo prolongado, são chamadas de penicilinas de longa duração ou de depósito. Existem no comércio especialidades farmacêuticas que associam dois ou três sais de penicilinas G (cristalina, procaína e benzatina), visando, com uma única aplicação, atingir níveis terapêuticos rapidamente e por período prolongado, valendo-se das características farmacocinéticas de cada um deles.

Apenas a penicilina G cristalina pode ser aplicada por via intravenosa (IV); as demais (procaína e benzatina) só devem usadas SC ou IM (de preferência IM profunda, já que a injeção é bastante dolorosa), pois a partir do ponto de administração a penicilina G vai sendo lenta e gradativamente liberada para a corrente sanguínea, mantendo os níveis terapêuticos por período prolongado.

As penicilinas se difundem pelo líquido extracelular e se distribuem por vários tecidos, tendo dificuldade de atravessar a barreira cérebro-sangue íntegra (Quadro 36.2); não são biotransformadas no organismo, sendo eliminadas pelos rins, 90% por secreção tubular (processo ativo que pode ser inibido pela probenecida) e 10% por filtração glomerular. A penicilina G liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 60%; somente aquela não ligada às proteínas exerce atividade antimicrobiana.

Espectro de ação antimicrobiano. As penicilinas naturais têm curto espectro de ação, atuando principalmente sobre bactérias gram-positivas (ver Quadro 36.2): estreptococos, estafilococos não produtores de penicilinase, *Actinomyces* sp., *Listeria monocytogenes*, *Clostridium* etc. As penicilinas naturais são inativas contra *Pseudomonas*, a maioria das Enterobacteriaceae e estafilococos produtores de penicilinase.

Penicilina V

Também chamada de fenoximetilpenicilina; é uma penicilina obtida por fermentação do *Penicillium*, acrescentando o seu precursor, o ácido fenoxiacético. Tem espectro de ação antimicrobiano semelhante ao das penicilinas naturais; difere destas unicamente pelo fato de ser resistente ao pH ácido do estômago, podendo, portanto, ser administrada por via oral. A eliminação é quase completa após de 6 h de sua administração.

Penicilinas resistentes às penicilinases

São também chamadas de penicilinas antiestafilocócicas, pois atuam sobre *Staphylococcus aureus* produtores de penicilinase, sendo usadas principalmente para o tratamento ou prevenção da mastite estafilocócica bovina.

Foi no início da década de 1960 que surgiram as primeiras penicilinas resistentes a penicilinase, possuindo, portanto, espectro de ação superior àqueles das penicilinas naturais. São as isoxazolilpenicilinas, a meticilina e a nafcilina; todas são penicilinas semissintéticas.

As isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina e flucloxacilina) são estáveis em meio ácido, isto é, podem ser administradas por via oral. Estas penicilinas são parcialmente biotransformadas no fígado, sendo a eliminação renal, quer da fração biotransformada, quer da fração íntegra. A probenecida, um derivado lipossolúvel do ácido benzoico, reduz a secreção renal destes antibióticos pelos túbulos renais. Os níveis plásmaticos adequados destes antibióticos são mantidos por 4 a 6 h.

A meticilina foi a primeira penicilina betalactamase resistente introduzida para uso clínico em 1960; não é usada por via oral porque é acidossensível; sofre biotransformação hepática (cerca de 20%), sendo 80% eliminados inalterados, por secreção tubular, pelo rim. Há relatos de *S. aureus* resistentes à meticilina, particularmente, em cães e cavalos.

A nafcilina pode ser usada por via oral, mas sua absorção é baixa (10 a 20% da dose), dando-se preferência pelo uso parenteral. Cerca de 60% deste antibiótico é biotransformado no fígado, 10% eliminados de forma íntegra pela bile e aproximadamente 30% são eliminados pelo rim.

QUADRO 36.2 Distribuição das penicilinas e cefalosporinas no organismo.

	Penicilinas	Cefalosporinas
Sangue	++++	++++
Cérebro	0/+	0/+
Pulmão	+++	+++
Coração	+	+
Fígado	+++	+++
Rim	++++	++++
Urina	++++	++++
Pele	+++	+++
Ossos	+	+
Meio intracelular	0	0
Leite	+	+

++++: excelente; +++: boa; ++: moderada; +: baixa; 0/+: muito baixa; 0: ausente.

Penicilinas de amplo espectro de ação

As penicilinas de amplo espectro de ação são semissintéticas e surgiram na busca de medicamentos cada vez mais eficientes, visando atingir a grande maioria dos agentes infecciosos. Todas são sensíveis à penicilinase. Por esse motivo, os inibidores das betalactamases (ácido clavulânico, sulbactam) podem ser associados a essas penicilinas, a fim de se obter efeito sinérgico nas bactérias produtoras de betalactamases.

As penicilinas de amplo espectro de ação são as aminopenicilinas e as amidopenicilinas. No primeiro grupo encontram-se a ampicilina e suas pró-drogas (hetacilina, metampicilina, pivampicilina, bacampicilina) e a amoxicilina. No grupo das amidopenicilinas tem-se o mecilinam.

A ampicilina foi a primeira penicilina de amplo espectro de ação introduzida em terapêutica, ativa contra cocos gram-positivos e gram-negativos e grande número de gêneros de bacilos gram-negativos. A ampicilina é

acidoestável, sendo bem absorvida por via oral; pode também ser administrada por vias parenterais. A hetacilina, a metampicilina, a pivampicilina e a bacampicilina são convertidas no organismo animal em ampicilina. A ampicilina é eliminada predominantemente sob a forma ativa na urina e na bile.

A amoxicilina é semelhante à ampicilina quanto à estrutura química e ao espectro de ação. A característica mais marcante que a diferencia da ampicilina é a sua absorção mais efetiva no sistema digestório, podendo alcançar até 90% da dose administrada.

No grupo das amidopenicilinas destaca-se o mecilinam, também chamado de andinocilina. Esse antibiótico apresenta pequena atividade sobre bactérias gram-positivas, mas atua, em baixas concentrações, sobre várias Enterobacteriaceae (*Enterobacter* spp., *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella pneumoniae*); não atua sobre *Pseudomonas aeruginosa*. O mecilinam não é bem absorvido por via oral, sendo utilizado por vias parenterais (intravenosa e intramuscular) para obtenção de efeito sistêmico.

Penicilinas antipseudômonas

No grupo das penicilinas antipseudômonas tem-se as carboxipenicilinas (carbenicilina, ticarcilina) e as ureidopenicilinas (azlocilina, mezlocilina, piperacilina)

A carbenicilina foi a primeira penicilina com boa atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus*; é degradada pelo suco gástrico e é pouco absorvida pelo sistema digestório, devendo ser administrada por vias parenterais. Por outro lado, a indanilcarbenicilina é acidoestável e bem absorvida pelo sistema digestório. São eliminadas rapidamente por secreção tubular; cerca de 95% são eliminados inalterados pela urina.

A ticarcilina tem características semelhantes às da carbenicilina, porém é duas vezes mais ativa contra *Pseudomonas aeruginosa*. É usada exclusivamente por vias parenterais, sendo indicada em infecções graves causadas por bacilos gram-negativos.

As penicilinas antipseudômonas do grupo das ureidopenicilinas de maior interesse em Medicina Veterinária são: azlocilina, mezlocilina e piperacilina. Nenhum desses antibióticos é resistente à inativação por betalactamases. A mezlocilina é mais ativa que a azlocilina contra Enterobacteriaceae e a piperacilina tem o maior espectro entre elas. Todas essas penicilinas são administradas por vias parenterais para obter-se efeito sistêmico.

Toxicidade e efeitos adversos

As penicilinas podem ser consideradas como antibióticos muito pouco tóxicos, mesmo em altas doses, uma vez que atuam em uma estrutura que não existe nas células dos animais: a parede celular. Entretanto, reações alérgicas podem ocorrer, embora sejam muito mais comuns em indivíduos da espécie humana. As reações alérgicas podem manifestar-se como reações cutâneas sem nenhuma gravidade, mas podendo chegar até mesmo ao choque anafilático. As reações alérgicas são mais frequentes de ocorrer com as penicilinas naturais do que com as semissintéticas.

A penicilina por si só não é alergênica (é uma molécula de baixo peso molecular), porém pode formar radical peniciloil e este, ligando-se a proteínas do organismo do animal, pode, em uma segunda exposição à penicilina, provocar uma reação alérgica. Reações alérgicas às penicilinas já foram descritas em cães, bovinos e equinos, entretanto a ocorrência é bastante rara, não sendo, portanto, usual o teste para reação alérgica a este antibiótico, nas diferentes espécies animais.

Há relatos de toxicidade aguda causada pela presença de potássio e procaína nas preparações de penicilina G. Assim, para evitar arritmias cardíacas é mais indicada a penicilina G sódica, em vez da potássica IV. Altas doses de penicilina G procaína podem causar excitação do sistema nervoso central (incoordenação motora, ataxia, excitação) e morte, particularmente em equinos. Ainda em equinos, não se deve administrar penicilina G procaína, pelo menos 2 semanas antes da competição, para evitar o resultado positivo no exame *antidoping*.

A administração oral de penicilinas pode romper o equilíbrio da flora intestinal e permitir a proliferação intestinal de *Clostridium*, particularmente em hamsters, gerbilos e coelhos.

As reações adversas mais comuns causadas pelas penicilinas são a anemia hemolítica e a trombocitopenia.

Posologia e especialidades farmacêuticas

O Quadro 36.3 apresenta a posologia das penicilinas mais empregadas em Medicina Veterinária, bem como algumas especialidades farmacêuticas. O Quadro 36.4 mostra o período de carência de algumas penicilinas quando administradas, por vias parenterais, em doses terapêuticas para ruminantes.

Cefalosporinas

As cefalosporinas provêm do fungo *Cephalosporium acremonium* (atualmente *Acremonium strictum*); o núcleo básico destes antibióticos é o ácido 7-aminocefalosporânico que é bastante semelhante àquele das penicilinas (ver Figura 36.4). O isolamento deste núcleo foi fundamental para a obtenção dos derivados semissintéticos das cefalosporinas atualmente disponíveis no comércio. As cefamicinas apresentam propriedades bastante semelhantes às cefalosporinas, sendo, portanto, aqui comentadas. Diferem das cefalosporinas pela substituição de um hidrogênio, na posição 7α do anel bicíclico, por um grupo metoxila.

QUADRO 36.3 Penicilinas: posologia e especialidades farmacêuticas.

Penicilinas	Vias de administração	Dose (UI ou mg/kg)	Intervalo (horas)	Especialidades farmacêuticas
Penicilina G cristalina	IM, IV	20.000 a 40.000 UI	4 a 6	Megapen®
Penicilina G procaína	IM	20.000 a 40.000 UI	12 a 24	Despacilina®,* Wycillin®,* Megacilin®V
Penicilina G benzatina	IM	40.000 UI	72	Benzetacil®, Longacilin®, Agrobiótico®V
Penicilina V	Oral	10	6 a 8	Meracilina®, Pen-Ve-oral®
Oxacilina, cloxacilina	Oral, IM	40 a 60	8	Staficilin®
Ampicilina	IV, IM	10 a 20	6 a 8	Amplacilina®, Binofen®
Ampicilina	Oral	20 a 30	8	Binotal®, Ampicil®V
Amoxicilina	Oral, IM	20 a 30	8 a 12	Amoxil®, Agemoxi®,V Bactrosina®,V Clamoxyl®,V Farmaxilin®V
Amoxicilina + ácido clavulânico	Oral	14	12	Clavulin®, Clavoxil®, Novamox®, Clavamox®V
Indanilcarbenicilina	Oral	50 a 100	8	
Carbenicilina	IM, IV	50	6 a 8	Carbenialina-Pfizer®
Ticarcilina	IM, IV	50 a 75	6 a 8	Timentin®**
Piperacilina	IM, IV	50	8	Novataz®,*** Tazocilina®,*** Tazocin®***

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa. *Associada a penicilina G potássica. **Associada ao ácido clavulânico. ***Associada ao tazobactam. VLinha veterinária.

QUADRO 36.4 Período de carência de algumas penicilinas e de uma cefalosporina, quando administradas por via parenteral em doses terapêuticas em ruminantes.

Antibiótico	Período de carência
Penicilinas	
Amoxicilina	Carne: 25 dias; leite: 96 h

Ampicilina	Carne: 6 dias; leite: 48 h
Penicilina G benzatina	Carne: 14 a 30 dias
Penicilina G procaína	Carne: 5 a 10 dias; leite: 48 a 72 h
Cefalosporina	
Cefazolina	Carne: 30 dias

O mecanismo de ação das cefalosporinas e cefamicinas é semelhante ao das penicilinas, isto é, impedem a síntese da parede do microrganismo (Figura 36.3) e, portanto, são antibióticos bactericidas. Como as penicilinas, são antimicrobianos tempo-dependentes (T > CIM).

Classificação

As cefalosporinas são classificadas em "gerações", segundo certas características e a ordem cronológica de sua síntese. Atualmente, são quatro as gerações das cefalosporinas. O Quadro 36.5 apresenta essa classificação, mostrando algumas características de cada grupo. Deve ser salientado que novas cefalosporinas continuam sendo desenvolvidas, visando ampliar o espectro de ação e facilitar o uso por diferentes vias.

O uso das cefalosporinas em Medicina Veterinária vem se ampliando, embora o alto custo do tratamento seja um fator limitante. O Quadro 36.6 mostra a classificação, a posologia e as especialidades farmacêuticas de algumas cefalosporinas empregadas em Medicina Veterinária.

De modo geral, as cefalosporinas têm características farmacocinéticas semelhantes àquelas das penicilinas. O Quadro 36.2 mostra a distribuição de ambas, penicilinas e cefalosporinas, nos diferentes tecidos; o processo inflamatório, por exemplo das meninges, facilita sua penetração no sistema nervoso central. Assim como as penicilinas, as cefalosporinas são antibióticos muito pouco tóxicos, embora a experiência clínica em animais seja pequena.

Outros antibióticos betalactâmicos

O desenvolvimento contínuo de antibióticos betalactâmicos permitiu a obtenção de compostos com espectro de ação antimicrobiana diferente das penicilinas e cefalosporinas. Assim, surgiram os inibidores de betalactamases, as carbapenemas e os monobactâmicos.

Inibidores de betalactamases

A produção das enzimas betalactamases pelos microrganismos é a mecanismo mais frequente de resistência aos antibióticos betalactâmicos; essas enzimas hidrolisam o anel betalactâmico, inativando o antibiótico. Quando essas enzimas atuam nas penicilinas são chamadas de penicilinases e de cefalosporinases quando atuam nas cefalosporinas. As betalactamases são produzidas tanto por bactérias gram-positivas, quanto por gram-negativas, sendo codificadas por genes cromossônicos ou localizados em plasmídios.

O valor terapêutico dos inibidores de lactamases se fundamenta na sua capacidade de inativar a ação ou inibir a produção da enzima e, desta forma, quando usados em associação com um antibiótico betalactâmico, este fica preservado da ação deletéria da enzima produzida pelo microrganismo resistente. Nesse sentido, os inibidores de betalactamases têm sido associados às penicilinas de amplo espectro (ampicilina, amoxicilina), às penicilinas antipseudômonas (ticarcilina, piperacilina) e algumas cefalosporinas (cefpirona), visando ampliar o espectro de ação antimicrobiano.

Os inibidores de lactamases de maior interesse em Medicina Veterinária são: ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam.

QUADRO 36.5 Classificação das cefalosporinas e algumas características de cada grupo.

Grupo	Exemplo	Características

Primeira geração	Cefaloridina, cefalotina, cefapirina, cefazolina	Via de administração parenteral; resistente à betalactamase de estafilococos; sensível à betalactamase de enterobactérias
	Cefadroxila, cefadrina, cefalexina	Via de administração oral; resistente à betalactamase de estafilococos; moderadamente resistente a algumas betalactamases de enterobactérias
Segunda geração	Cefaclor, cefoxitina,* cefuroxima, cefamandol	Vias de administração oral e parenteral; resistente a várias betalactamases
Terceira geração	Cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, ceftiofur	Via de administração parenteral; resistente a várias betalactamases
	Cefixima, cefpodoxima, cefetamet	Via de administração oral; resistente a várias betalactamases
	Cefoperazona, ceftazidima	Via de administração parenteral; resistente a várias betalactamases; ativa contra *Pseudomonas aeruginosa*
Quarta geração	Cefepima, cefquinoma, cefpiroma	Via de administração parenteral; resistente às betalactamases de estafilococo, de enterobactérias e de pseudômonas

*Pertence ao grupo das cefamicinas.

QUADRO 36.6 Cefalosporinas: classificação, posologia e especialidades farmacêuticas.

Antibiótico	Vias de administração	Dose (mg/kg)	Intervalo (horas)	Especialidade farmacêutica
Primeira geração				
Cefalotina	IV, IM	20 a 40	6 a 8	Cefalotil®, Keflitin®
Cefazolina	IV, IM	15 a 30	8	Ceftrat®, Fazolixv®
Cefapirina	IV, IM	20 a 30	6 a 8	Cefa-Dri®V, Metricure®V
Cefradina	IV, IM, oral	20 a 40	6	
Cefalexina	Oral	10 a 30	6 a 8	Keflex®
	IM	10 a 15	12 a 24	Desflex®V
Cefadroxila	Oral	15 a 30	8 a 12	Cefamox®, Cefa-Cure®V, Cefa-Drops®V
Segunda geração				
Cefamandol	IV, IM	15 a 30	8	
Cefoxitina*	IV, IM	20 a 40	6 a 8	Cefoxitina sódica®, Cefton®
Cefaclor	Oral	20 a 40	8	Ceclor®
Terceira geração				
Cefotaxima	IV, IM	20 a 40	8 a 12	Cefloran®, Claforan®
Cefoperazona	IV, IM	30 a 50	8 a 12	Pathozone®V
Ceftizoxima	IV, IM	25 a 50	8 a 12	
Ceftriaxona	IV, IM	25 a 50	12	Ceftriona®, Rocefin®

Ceftazidima	IM	25	8 a 12	Cefazima®, Ceftafor®, Fortaz®
Ceftiofur	IM	1	24	Accent®V, Bioxell®V, Excede®V, Excenel®V

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa. *Pertence ao grupo das cefamicinas. VLinha veterinária.

Ácido clavulânico. Foi isolado de culturas de *Streptomyces clavuligerus*, possui um anel betalactâmico (Figura 36.5), porém tem atividade antimicrobiana desprezível. Por outro lado, tem sido observado efeito sinérgico do ácido clavulânico quando associado com as penicilinas sensíveis às betalactamases, como ampicilina, amoxicilina, ticarcilina, bem como com a cefalosporina cefpiroma. Uma das associações mais usadas é 1 parte de ácido clavulânico para 2 partes de amoxicilina (14 mg/kg a cada 12 h por via oral, para cães, gatos e bezerros). Existem também associações de ácido clavulânico e amoxicilina na proporção de 4:1 e de ticarcilina com ácido clavulânico na proporção de 15:1. As associações com o ácido clavulânico são geralmente bactericidas mais potentes, sendo uma ou duas diluições abaixo da CIM de amoxicilina ou ticarcilina usadas isoladamente.

O ácido clavulânico é bem absorvido por via oral e suas propriedades farmacocinéticas são similares às da amoxicilina.

Sulbactam e tazobactam. Apresentam características, em geral, semelhantes às do ácido clavulânico. O sulbactam é pouco absorvido quando administrado por via oral, porém uma ligação éster dupla do sulbactam com ampicilina permitiu a obtenção de um produto que é bem absorvido por via oral, liberando os dois antibióticos betalactâmicos na parede intestinal; essa associação é recomendada por causa da semelhança de suas características farmacocinéticas. O sulbactam se liga à betalactamases de *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus* e *Serratia*, enquanto o ácido clavulânico não tem essa capacidade.

O tazobactam tem sido associado à piperacilina na proporção 1:8, visando ampliar o espectro de ação dessa penicilina antipseudômonas.

Carbapenemas

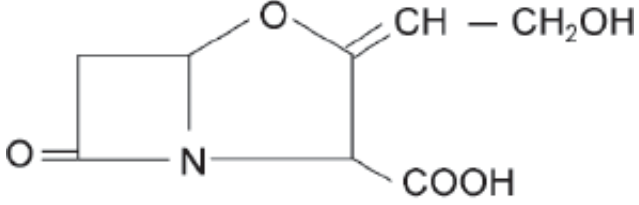
As carbapenemas (Figura 36.5) apresentam ampla atividade contra uma grande variedade de bactérias gram-positivas e gram-negativas e também sobre várias betalactamases. Os principais representantes desse grupo são: imipeném, meropeném e ertapeném.

Imipeném. Não é antimicrobiano de primeira escolha, sendo indicado apenas em infecções graves em Medicina Veterinária. O imipeném é biotransformado pelas células dos túbulos renais (enzimas da borda em escova), formando um metabólito tóxico. Para evitar a formação desse metabólito tóxico se associa o imipeném com a cilastatina (Tienam®); essa substância inibe a enzima responsável pela formação desse metabólito. A associação imipeném com a cilastatina, na proporção 1:1, resulta no bloqueio da biotransformação renal do antibiótico, permitindo que atinja níveis elevados na urina, sem a nefrotoxicidade.

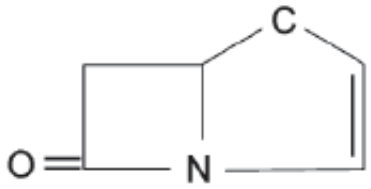
Meropeném e ertapeném. São membros mais novos do grupo das carbapenemas, os quais não promovem a formação do metabólito tóxico; não há, portanto, a necessidade de associação com a cilastatina.

Monobactâmicos

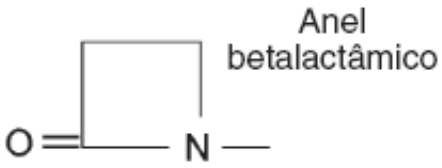
Os antibióticos monobactâmicos apresentam apenas o anel betalactâmico (Figura 36.5). Fazem parte desse grupo aztreonam**,** tigemonam, entre outros. O **aztreonam** foi o primeiro representante desse grupo introduzido em terapêutica. Esse antibiótico não é absorvido quando administrado por via oral, sendo empregado IV ou IM. Seu espectro de ação é curto, sendo ativo contra microrganismos gram-negativos; não tem ação contra os germes gram-positivos e anaeróbicos; e apresenta alta resistência às betalactamases. O aztrenam apresenta o potencial para substituir os aminoglicosídios nas infecções sensíveis, uma vez que esses últimos são mais tóxicos.



Ácido clavulânico



Núcleo das carbapenemas



Núcleo dos monobactâmicos

■ **Figura 36.5** Fórmula estrutural do inibidor das betalactamases, o ácido clavulânico, e as estruturas básicas das carbapenemas e dos antibióticos monobactâmicos.

BIBLIOGRAFIA

Adams, H.R. *Farmacologia e terapêutica em veterinária*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.

Allen, D.G.; Pringle, J.K.; Smith, D.A. *Handbook of veterinary drugs*. 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.

Boothe, D.M. Antimicrobial drugs. In: Bootle, D.M. *Small animal clinical pharmacoly & therapeutics*. 2. ed. St. Louis: Elsevier; 2012. p. 189-269.

Giguère, S.; Prescott, J.F; Baggot, J.D.; Walker, R.D.; Dowling, P.D. *Antimicrobial therapy*. 4. ed. Ames Blackwell. 626 p.

Oliveira, J.H.H.L; Granato, A.C.; Hirata, D.B.; Hokka, C.O.; Marlei Barboza, M.; Trsic, M. Ácido clavulânico e cefamicina c: uma perspectiva da biossíntese, processo de isolamento e mecanismo de ação. *Química Nova*, v. 32, n. 8, p. 2142-2150, 2009.

Papich, M.G.; Rivieri, J.E. β-lactam antibiotics: penicillins, cephalosporins, and related drugs. In: Rivieri, J.E.; Papich, M.G. *Veterinary pharmacology & therapeutics*. 9. ed. Ames Wiley-Blackwell; 2009. p. 865-893.

Plumb, D.C. *Veterinary drug handbook*. 4. ed. Ames Blackwell; 2002. 993 p.

Rocha, H. Cefalosporinas. In: Silva, P. *Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 972-979.

Sauvage, E.; Kerff, F.; Terrak, M.; Ayala, J.A.; Charlier, P. The penicillin-binding proteins: structure and role in peptidoglycan biosynthesis. *Fems microbiology reviews*, v. 32, p. 234-258, 2008.

Silva, P. Antibióticos betalactâmicos. Penicilinas. In: Silva, P. *Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 953-971.

Tavares, w. *Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos*. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 1996. 792 p.

37

Antibióticos que Interferem na Síntese da Parede Celular (Bacitracina, Glicopeptídios e Fosfomicina) e na Permeabilidade da Membrana Celular (Polimixinas)

Helenice de Souza Spinosa

INTRODUÇÃO

Neste capítulo são apresentados os antibióticos que interferem na síntese da parede celular: bacitracina, glicopeptídios (vancomicina, teicoplanina e avoparcina) e fosfomicina, bem como antibióticos que interferem na permeabilidade da membrana celular (polimixinas). Todos esses antibióticos têm em comum o efeito bactericida.

ANTIBIÓTICOS QUE INTERFEREM NA SÍNTESE DA PAREDE CELULAR

No *Capítulo 36*, foi descrito em detalhes como é formada a parede celular das bactérias, sua composição e os locais de atuação dos antibióticos que interferem na síntese dessa parede. Foi comentado que a parede celular é uma estrutura fundamental para a manutenção da vida da bactéria e que a supressão da sua síntese conduz à desintegração da célula. Portanto, todos os antibióticos que interferem na síntese da parede celular são bactericidas.

Além dos antibióticos betalactâmicos, os antibióticos que interferem na síntese da parede celular da bactéria são: bacitracina, glicopeptídios (vancomicina, teicoplanina e avoparcina) e fosfomicina.

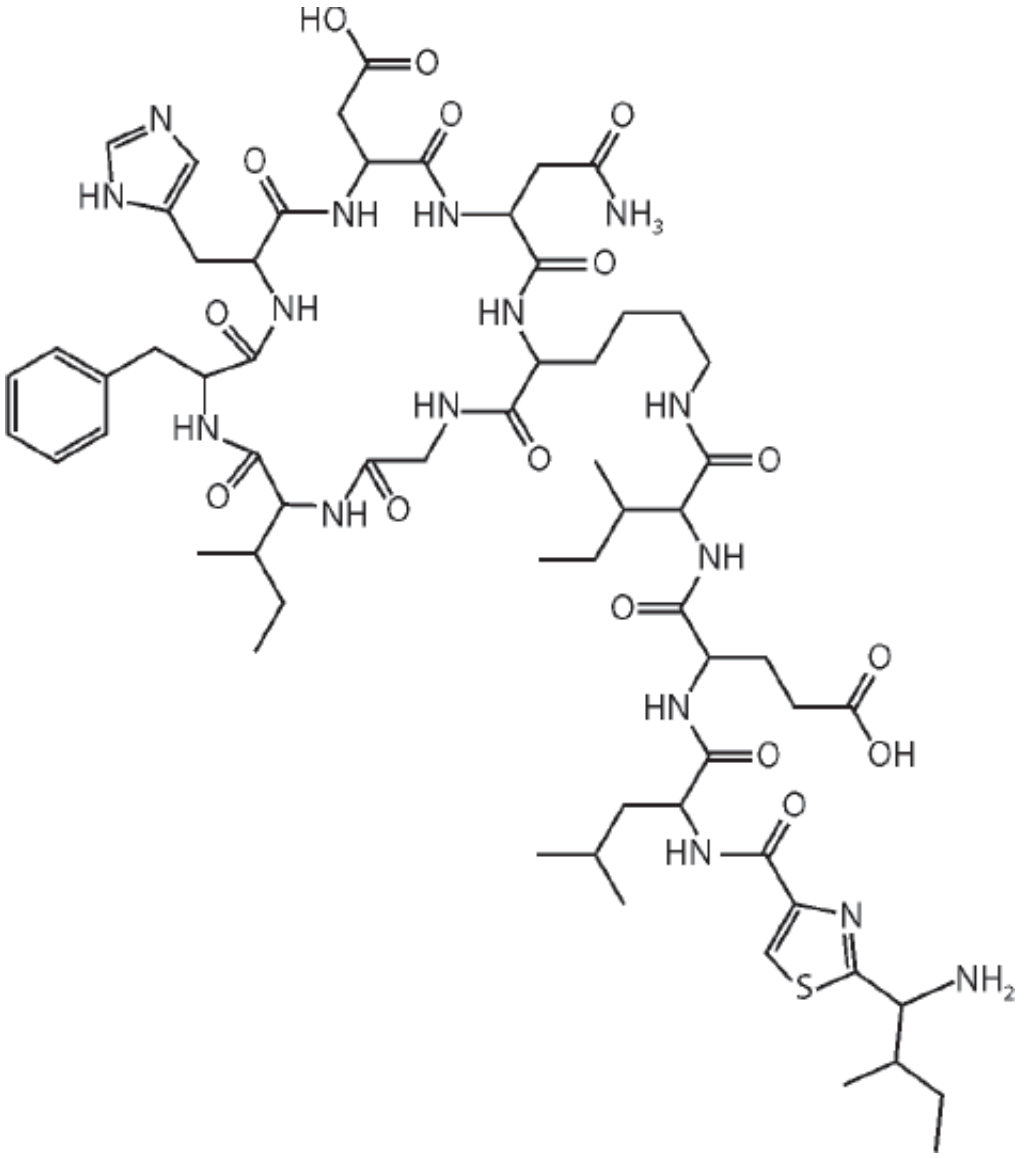
Bacitracina

A bacitracina, um antibiótico polipeptídico (Figura 37.1) descoberto em 1945, é produzida por *Baccillus linchenformis*. Os microrganismos sensíveis à bacitracina são a maioria das bactérias gram-positivas. A bacitracina é pouco ativa contra bactérias gram-negativas.

A bacitracina impede a síntese da parede celular, inibindo a desfosforilação de um pirofosfato lipídico (carreador de natureza lipídica presente na membrana celular da bactéria) (Figura 36.3) e parece também lesar a membrana citoplasmática.

A resistência bacteriana é rara com o uso da bacitracina, embora possa ocorrer.

A bacitracina não é absorvida quando administrada por via oral. Devido a sua nefrotoxicidade (albuminúria, cilindrúria, azotemia) quando administrada por via parenteral, o uso da bacitracina atualmente se limita às aplicações tópicas, sob a forma de soluções otológicas e oftálmicas, cremes e pomadas, e também preparações intramamárias para o tratamento da mastite. Há no comércio especialidades farmacêuticas de uso tópico contendo associação de bacitracina com neomicina ou polimixina B (antibióticos com atividade em bactérias gram-negativas), visando ampliar o espectro de ação antimicrobiano (Quadro 37.1).



■ **Figura 37.1** Estrutura química da bacitracina.

Há também formulações para administração oral (metilenodissalicilato de bacitracina, bacitracina de zinco) empregadas como promotores de crescimento em aves, suínos e bovinos (para detalhes, ver *Capítulo 52*) e para a prevenção e tratamento de enterite causada por *Clostridium perfringens* (Quadro 37.1).

Glicopeptídios

Os glicopeptídios de maior interesse são a vancomicina, a teicoplanina e a avoparcina. São antibióticos com atividade contra bactérias gram-positivas, em particular, os cocos.

Os glicopeptídios interferem na síntese da parede celular ligando-se à D-alanina-D-alanina e com isso inibem a transpeptidação (Figura 36.3); são antibióticos bactericidas, com peso molecular relativamente alto.

A vancomicina e a teicoplanina estão disponíveis no comércio para uso clínico na espécie humana, sendo indicados para o tratamento de infecções graves causadas por microrganismos gram-positivos resistentes aos antibióticos betalactâmicos (não são antimicrobianos de primeira escolha).

A avoparcina foi introduzida na década de 1970 como promotor de crescimento em aves e suínos. Atualmente, o uso de avoparcina foi suspenso em vários países, inclusive no Brasil, pelo fato de ter sido associado o uso desse antibiótico em animais de produção com o aparecimento de enterococos resistentes à vancomicina (ERV) – para detalhes, ver *Capítulo 51*.

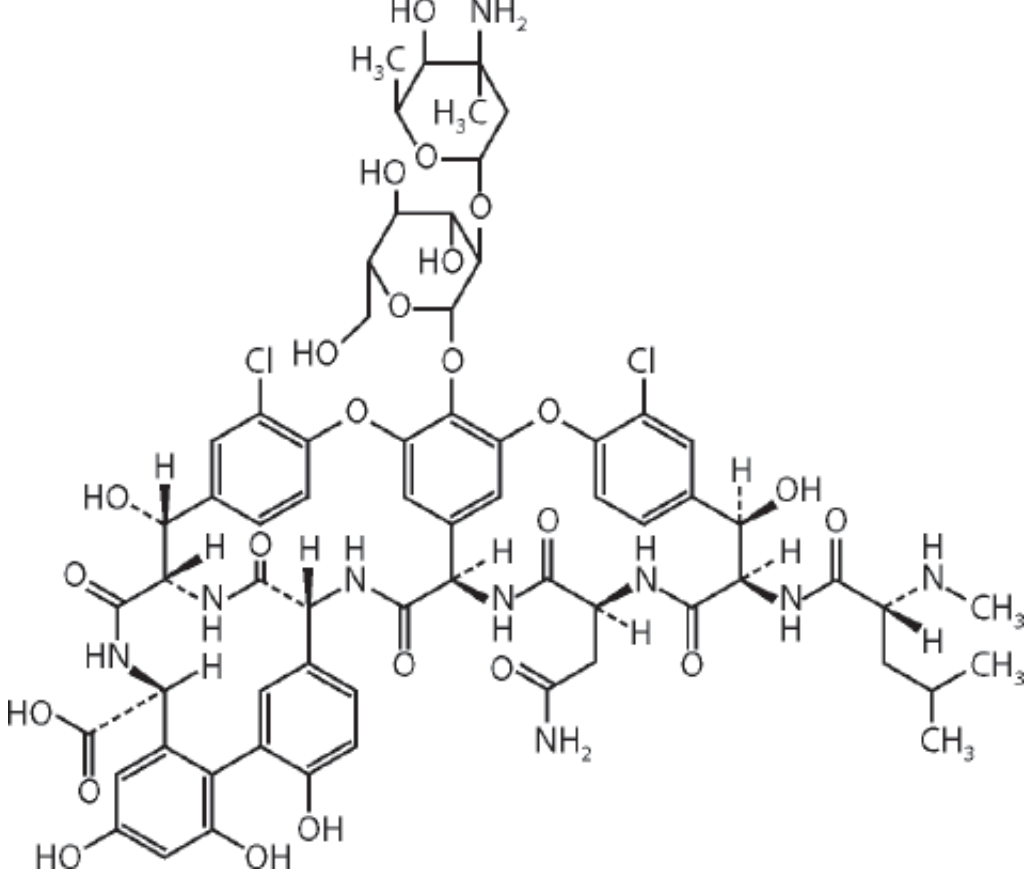
Vancomicina

A vancomicina (Figura 37.2) foi isolada de *Streptomyces orientalis*, em 1956. Nas décadas de 1960 e 1970 esse antibiótico não foi muito utilizado, pelo fato de as penicilinas e cefalosporinas serem muito ativas contra a maioria das bactérias gram-positivas. Posteriormente, com o aparecimento de infecções causadas por estafilococos e enterococos resistentes, o uso de vancomicina se tornou relevante em seres humanos.

QUADRO 37.1 Especialidades farmacêuticas contendo bacitracina.

	Especialidadesfarmacêuticas	Apresentação (via)	Linha
Bacitracina	Nebacetin pomada®*	Bisnaga (tópica)	Humana
	Mastijet®*	Frasco (intramamária)	Veterinária
	Crema 6A®	Bisnaga (tópica)	Veterinária
Bacitracina de zinco	Anaseptil®*	Tubo-pó (tópica)	Humana
	Bactoderm®*	Bisnaga (tópica)	Humana
	Dermase®*	Bisnaga (tópica)	Humana
	Cicatrene®*	Bisnaga (tópica)	Humana
	Nebactrina®*	Bisnaga (tópica)	Humana
	Neomastic®*	Frasco (intramamária)	Veterinária
	Neotopic® SM*	*Spray* (tópico)	Veterinária
	Vetococ® SM*	Envelopes (oral)	Veterinária
Dimetilenodissalicilato de bacitracina	BMD granulado 11%®	Saco, sachê (via oral, na ração)	Veterinária
	BMD solúvel 50%®	Sachê (via oral, na água de bebida)	Veterinária

*Associação.



■ **Figura 37.2** Estrutura química da vancomicina.

A vancomicina tem efeito bactericida na maioria dos cocos (em particular, *Staphylococcus* spp. e estreptococos) e efeito bacteriostático sobre *Enterococcus faecium* e *E. faecalis* (bacilos gram-positivos); não tem atividade na maioria das bactérias gram-negativas. Devido sua atividade contra *Staphylococcus* resistentes à meticilina (*methicillin-resistent S. aureus* – MRSA) e *Enterococcus* resistentes aos betalactâmicos, o uso da vancomicima no tratamento dessas infecções tem se mostrado muito importante.

A atividade da vancomicina é considerada tempo-dependente, porém a relação farmacocinética/farmacodinâmica que melhor expressa os resultados clínicos é a razão área sob a curva (ASC) e a concentração inibitória mínima (CIM), isto é, ASC/CIM.

De modo geral, é rara a resistência adquirida à vancomicina, contudo ocorre com alguma frequência em relação a *Enterococcus* spp., em particular, o *E. faecium*. A resistência cruzada pode ocorrer entre os demais glicopeptídios, porém não entre outras classes de antimicrobianos.

A resistência à vancomicina tem sido recentemente bastante estudada. Os enterococos resistentes à vancomicina (*vancomycin-resistant enteroccoci*, VRE) têm aumentado desde a década de 1990 e também nos últimos anos têm sido isolados *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA) com suscetibilidade reduzida aos glicopeptídios. Acredita-se que o uso ampliado de vancomicina, tanto na espécie humana como em animais, bem como o uso de avoparcina como promotor do crescimento possam ter contribuído para o aparecimento de resistência (para detalhes, ver *Capítulo 51*).

A vancomicina administrada por via oral não é absorvida, porém é ativa no lúmen intestinal. Não deve ser administrada por via intramuscular devido à irritação tecidual, acompanhada de intensa dor. Assim, indica-se utilizar a vancomicina por via intravenosa, diluída em soro glicosado ou fisiológico (NaCl 0,9%). A penetração nos tecidos é relativamente adequada (fígado, pulmão, miocárdio, líquidos pleural, pericárdico e sinovial), inclusive é capaz de alcançar o líquido cefalorraquidiano quando há inflamação das meninges. A meia-vida da vancomicina é cerca de 6 a 8 h em seres humano, de 2 h em cães e próximo de 3 h em cavalos. A excreção é renal (filtração glomerular), com uma pequena parte eliminada pela bile.

A vancomicina tem efeito sinérgico com os aminoglicosídios contra cocos gram-positivos e parece ter efeito sinérgico *in vivo* com a rifampicina contra *S. aureus*.

Há pouca informação sobre a toxicidade da vancomicina em animais domésticos, provavelmente em função de seu pequeno uso. Além da irritação tecidual, pode causar tromboflebite, nefrotoxicidade e neurotoxicidade (lesão do VIII par de nervo craniano, sobretudo do ramo vestibular) descritas na espécie humana com o uso de doses altas ou em pacientes com insuficiência renal.

O Quadro 37.2 apresenta a posologia e as especialidades farmacêuticas contendo vancomicina disponíveis no comércio brasileiro para uso na espécie humana; não há produtos registrados no país para uso veterinário.

Teicoplanina

É um antibiótico glicopeptídio constituído de um complexo de seis análogos; tem atividade antimicrobiana similar à vancomicina. Esse antibiótico tem excelente atividade contra *S. aureus* (incluindo cepas resistentes à meticilina), estreptococos (é mais ativo do que a vancomicina), *Listeria monocytogenes, Clostridium difficile, C. perfringens e outras bactérias gram-positivas. A teicoplanina é mais ativa contra E. faecalis,* porém, como a vancomicina, raramente tem efeito bactericida.

A teicoplanina não é absorvida por via oral. Por outro lado, é bem absorvida quando administrada por via intramuscular, apresentando ampla distribuição nos tecidos (líquido extracelular); pode ser administrada também por via intravenosa. A meia-vida em seres humanos é mais longa, entre 45 e 70 h após a administração por via intravenosa; ainda não existem estudos farmacocinéticos em animais.

QUADRO 37.2 Posologia e especialidades farmacêuticas contendo os glicopeptídios vancomicina e teicoplanina disponíveis no Brasil para uso na espécie humana. Não há produtos registrados para uso veterinário.

Glicopeptídio	Posologia	Especialidades farmacêuticas
Vancomicina	Cão: 15 mg/kg, a cada 6 a 8 h, infusão IV Gato: 12 a 15 mg/kg, a cada 8 h, infusão IV Equinos: 4,3 a 7,5 mg/kg, a cada 8 h, infusão IV, por pelo menos 30 min	Celovan®, Novamicin®, Vancocid®, Vancoson®, Vancotrat®
Teicoplanina	Não definida	Bactomax®, Kiron®, Targocid®, Teiconin®, Teicoston®, Teiplan®

IV: via intravenosa.

A teicoplanina se mostra como um antibiótico alternativo à vancomicina, tendo como vantagens maior potência, menor frequência de administração (1 vez/dia) e menos ototoxicidade e nefrotoxicidade.

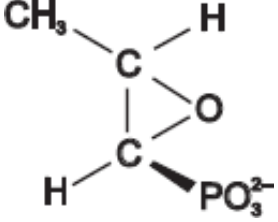
O Quadro 37.2 apresenta as especialidades farmacêuticas contendo teicoplanina disponíveis no comércio brasileiro para uso na espécie humana; não há estudos indicando posologia em animais domésticos e também não há produtos registrados para uso veterinário.

Fosfomicina

A fosfomicina (ou fosfonomicina – Figura 37.3) é um antibiótico originariamente isolado, em 1969, de culturas de *Streptomyces fradiae*; atualmente é obtido por síntese laboratorial.

A fosfomicina interfere na primeira etapa da síntese da parede celular bacteriana. Esse antibiótico inibe a enzima citoplasmática enolpiruvato-transferase ao se ligar (ligação covalente) ao radical de cisteína do sítio ativo, bloqueando a adição de fosfoenolpiruvato à UDP-N-acetilglicosamina (Figura 36.3).

Esse antibiótico é ativo contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, porém de forma variável; se mostra ativo, em particular, contra várias Enterobacteriaceae, incluindo *E. coli*; contudo, *Pseudomonas aeruginosa* é resistente.



■ **Figura 37.3** Estrutura química da fosfomicina.

A resistência adquirida à fosfomicina é pouco comum; pode ser cromossômica ou carreada por plasmídeos. Não foi descrita resistência cruzada com outros grupos de antimicrobianos.

A fosfomicina pode ser administrada pelas vias oral e parenteral, distribuindo-se bem pelos diferentes tecidos do animal e, aparentemente, é desprovida de efeitos tóxicos.

A fosfomicina é um antibiótico muito pouco usado em Medicina Veterinária; constitui uma opção para o tratamento de infecções por estafilococos e por bacilos gram-negativos. Na espécie humana tem sido usada com resultados satisfatórios em infecções urinárias, pulmonares e intestinais, osteomielites, meningoencefalites e septicemias causadas por microrganismos sensíveis.

A fosfomicina tem ação sinérgica com antibióticos betalactâmicos, aminoglicosídios e cloranfenicol.

ANTIBIÓTICOS QUE INTERFEREM NA PERMEABILIDADE DA MEMBRANA CELULAR

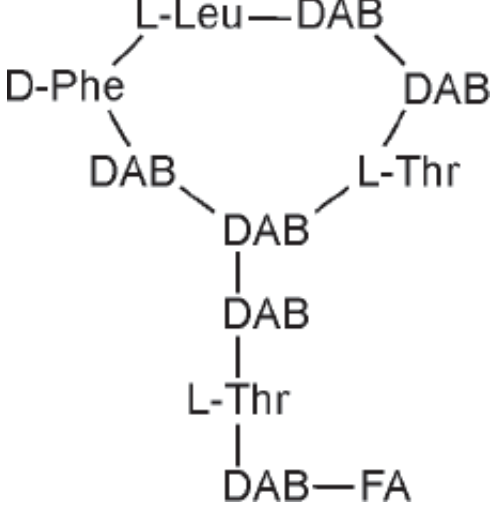
A membrana celular recobre o citoplasma da célula do microrganismo e tem a mesma constituição daquelas encontradas nos organismos eucariontes. Essa membrana é seletiva, deixando passar algumas substâncias e impedindo a passagem de outras. É uma estrutura muito importante para a manutenção da vida do microrganismo; alterações nessa estrutura interferem em sua permeabilidade seletiva, conduzindo o microrganismo à morte.

Os anitimicrobianos que interferem na permeabilidade da membrana celular dos microrganismos são a anfotericina B e a nistatina, que apresentam atividade antifúngica (são apresentados no *Capítulo 40*), e as polimixinas.

Polimixinas

São antibióticos de estrutura polipeptídica (decapeptídios cíclicos – Figura 37.4), produzidos por *Bacillus polymyxa*. As primeiras polimixinas foram descritas na década de 1940, visando ao seu emprego contra *P. aeruginosa*. Dentre as várias polimixinas (A, B, C, D, E e M), apenas as polimixinas B e E têm uso terapêutico; as demais são muito tóxicas. A polimixina E também é denominada de colistina, colistimetato sódico ou colimicina.

As polimixinas são usadas mais frequentemente por via tópica e em preparações intramamárias, devido à sua toxicidade sistêmica; o uso sistêmico em dose abaixo daquela com atividade antimicrobiana é indicado para inativação de endotoxinas, principalmente em cavalos. As polimixinas também são usadas como aditivos em animais de produção (ver *Capítulo 51*).



■ **Figura 37.4** Estrutura química da polimixina B1. D-Leu: D-leucina; L-Phe: L-fenilalanina; L-Thr: L-treonina; FA: ácido 6-metil-octanoico; DAB: ácido L-2,4-diaminobutírico.

As doses de polimixinas são expressas em unidades internacionais (UI) ou em unidades do sistema métrico decimal; 10 UI de polimixina B correspondem a 1 µg, enquanto 10 UI de sulfato ou metanossulfonato de colistina correspondem a 0,5 µg.

Mecanismo de ação

As polimixinas são detergentes catiônicos que interferem na permeabilidade seletiva da membrana celular. Esses antibióticos ligam-se aos constituintes lipoproteicos da membrana, desorganizando essa estrutura. Com a permeabilidade seletiva alterada e, provavelmente, alterações também na respiração celular, a bactéria morre. Portanto, as polimixinas são antibióticos bactericidas.

Os efeitos das polimixinas na membrana celular são observados principalmente em bactérias gram-negativas, devido ao maior conteúdo de lipídio destes microrganismos.

A ligação das polimixinas aos fosfolipídios explica também a neurotoxicidade quando do seu uso sistêmico, uma vez que é decorrente de sua interação com os neurônios, que são células ricas em lipídios.

A polimixinas podem também neutralizar endotoxinas (lipopolissacarídios, LPS) produzidas por bactérias gram-negativas. Neste caso, à porção catiônica do antibiótico liga-se à porção aniônica do lipídio A da endotoxina, inativando-a. Dessa forma, é controlada a maior parte dos efeitos adversos da endotoxina no organismo do animal.

A atividade bactericida das polimixinas é concentração-dependente e parece estar relacionada à relação área sob a curva (ASC) e concentração inibitória mínina (CIM), ou seja, ASC/CIM.

Espectro de ação

As polimixinas têm atividade contra bactérias gram-negativas, que incluem *Aerobacter*, *Escherichia*, *Histophilus*, *Klebsiella*, *Pasteurella*, *Pseudomonas*, *Salmonella* e *Shigella*. Todas as bactérias gram-positivas são resistentes, bem como *Proteus* spp. e a maior parte de *Serratia* spp.

As polimixinas têm efeito sinérgico quando associadas a vários antimicrobianos pelo fato de desorganizarem a estrutura da membrana celular dos microrganismos; sinergismo foi descrito com sulfas e trimetoprima, com rifampicina e com cefalosporinas.

Resistência bacteriana

Raramente as bactérias sensíveis adquirem resistência, porém existe resistência cruzada entre as polimixinas.

Características farmacocinéticas

As polimixinas não são absorvidas quando administradas por via oral, porém são ativas no lúmen intestinal, podendo ser usadas em infecções entéricas e também como aditivos de rações para animais de produção. As

polimixinas são administradas sistemicamente tanto por via intramuscular como por via intravenosa; ligam-se moderadamente às proteínas plasmáticas e distribuem-se pelos pulmões, fígado, rins e músculo esquelético. A excreção se faz através dos rins na sua forma ativa, por filtração glomerular, podendo acumular-se em indivíduos com insuficiência renal.

Toxicidade e efeitos adversos

A administração sistêmica das polimixinas pode causar nefrotoxicidade (dano nas células epiteliais dos túbulos renais), neurotoxicidade (letargia, apatia, ataxia transitória) e bloqueio neuromuscular; a colistina é menos tóxica do que a polimixina B.

Posologia

A posologia das polimixinas é apresentada no Quadro 37.3 e no Quadro 37.4 são apresentadas as especialidades farmacêuticas, tanto de uso na espécie humana, como de produtos veterinários.

No *Capítulo 51* discute-se o uso da colistina como aditivo na ração animal.

QUADRO 37.3 Posologia das polimixinas em algumas espécies animais.

Polimixinas	Espécie animal	Dose(mg/kg)	Via de administração	Intervalo (horas)
B	Cão e gato	2	IM	12
	Cavalo (endotoxemia)	1	Oral	6
		1	IV	8
	Bovino (mastite por coliforme)	0,4	IV	8 a 12
E (colistina)	Cão (endotoxemia)	0,6	IM	12

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa.

QUADRO 37.4 Especialidades farmacêuticas contendo polimixinas.

Polimixina	Especialidades farmacêuticas	Apresentação (via)	Linha
B	Bedfordpoly B®	Frasco-ampola (IM, IV)	Humana
	Polytec B®	Frasco-ampola (IM, IV)	Humana
	Previn®*	Frasco conta-gotas (uso otológico)	Veterinária
	Tetra Delta®*	Frasco (intramamária)	Veterinária
E (colistina)	Agroplus®*	Frasco-ampola (SC, IM)	Veterinária
	Coligent Interchange®*	Saco plástico (via oral, na água de bebida ou ração)	Veterinária
	Colimpex 300®	Caixa com 50 sachês (via oral, na água de bebida ou ração)	Veterinária
	Colis-Tek®	Frasco ampola (IM, IV)	Humana
	Promixin®	Ampola (IM, IV)	Humana
	Salcol®	Frasco (IM)	Veterinária

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea. *Associação.

BIBLIOGRAFIA

Adams, H.R. *Farmacologia e terapêutica em veterinária*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.

Allen, D.G.; Pringle, J.K.; Smith, D.A. *Handbook of veterinary drugs*. 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.

Boothe, D.M. Antimicrobial drugs. In: Boothe, D.M. *Small animal clinical pharmacology & therapeutics*. 2 ed. St. Louis: Elsevier; 2012. p. 189-269.

Brennan, J.; Skinner, J.; Barnum, D.A.; Wilson, J. The efficacy of bacitracin methylene disalicylate when fed in combination with narasin in the management of necrotic enteritis in broiler chickens. *Poultry Science*, v. 82, n. 3, p. 360-363, 2003.

Dowling, P.M. Peptide antibiotics: polymyxins, glycopeptides and bacitracin. In: Giguère, S.; Prescott, J.F; Baggot, J.D.; Walker, R.D.; Dowling, P.D. *Antimicrobial therapy*. 4. ed. Ames: Blackwell. p. 171-178.

Falagas, M.E.; Kastoris, A.C.; Kapaskelis, A.M.; Karageorgopoulos, D.E. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum betalactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 10, n. 1, p. 43-50, 2010.

Giguère, S.; Prescott, J.F.; Baggot, J.D.; Walker, R.D.; Dowling, P.M. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. Ames: Blackwell Publishing; 2006. 626 p.

Kwa, A.; Kasiakou, S.K.; Tam, V.H.; Falagas, M.E. Polymyxin B: similarities to and differences from colistin (polymyxin E). *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, v. 5, n. 5, p. 811-821, 2007.

Morresey, P.R.; Mackay, R.J. Endotoxin-neutralizing activity of polymyxin B in blood after IV administration in horses. *American Journal of Veterinary Research*, v. 67, n. 4, p. 642-647, 2006.

Nascimento, L.C.D. Vancomicina, teicoplanina, quinupristina e dalfopristina. Bacitacina. Gramicidina. Polimixinas. In: Silva, P. *Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 1003-1008.

Papich, M.G. *Manual Saunders terapêutico veterinário*. 2. ed. São Paulo: MedVet; 2009. 774 p.

Papich, M.G.; Rivieri, J.E. Chloramphenicol and derivatives, macrolides, lincosamides, and miscellaneous antimicrobials. In: Rivieri, J.E.; Papich, M.G. *Veterinary pharmacology & therapeutics*. 9. ed. Ames: Wiley-Blackwell; 2009. p. 945-982.

Plumb, D.C. *Veterinary drug handbook*. 4. ed. Ames: Blackwell; 2002. 993 p.

Poeta, P.; Antunes, T; Rodrigues, J. *Enterococcus* spp. resistentes à vancomicina isolados de fezes de frangos, pombos, gamos e ratos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia,* v. 58, n. 3, p. 412-414, 2005.

Orsini, J.A.; Ramberg Jr C.F.; Benson, C.E.; Dreyfuss, D.J.; Vecchione, J.A.; Kunz, C.C. Vancomycin kinetics in plasma and synovial fluid following intravenous administration in horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 15, n. 4, p. 351-363, 1992.

Pressel, M.A.; Fox, L.E.; Apley, M.D.; Simutis, F.J. Vancomycin for multi-drug resistant *Enterococcus faecium* cholangiohepatitis in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 7, n. 5, p. 317-321, 2005.

Senturk, S. Evaluation of anti-endotoxic effects of polymycin-E (colistin) in dogs with naturally occurred endotoxic shock. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 28, n. 1, p. 57-63, 2005.

Tam, V.H.; Schilling, A.N.; Vo, G.; Kabbara, S.; Kwa, A.L.; Wiederhold, N.P.; Lewis, R.E. Pharmacodynamics of polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 49, n. 9, p. 3624-3630, 2005.

Tavares, W. *Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos*. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 1996. 792 p.

Ziv, G. Clinical pharmacology ofpolymyxins. *J Am Vet Med Assoc.*, v. 179, p. 711, 1981.

38

Antibióticos que Interferem na Síntese de Ácidos Nucleicos (Rifamicinas e Novobiocina) e Antibióticos Bactericidas que Interferem na Síntese Proteica (Aminoglicosídios)

Helenice de Souza Spinosa

INTRODUÇÃO

Neste capítulo são apresentados os antibióticos com atividade antibacteriana que interferem na síntese de ácidos nucleicos e os antibióticos bactericidas que interferem na síntese proteica. Os antimicrobianos obtidos por síntese laboratorial que interferem na síntese de ácidos nucleicos, como as quinolonas, são discutidos no *Capítulo 35*.

ANTIBIÓTICOS QUE INTERFEREM NA SÍNTESE DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Os antibióticos (*i. e.*, substâncias químicas produzidas por microrganismos, ou os seus equivalentes sintéticos, que têm a capacidade de, em pequenas doses, inibir o crescimento ou destruir microrganismos causadores de doenças) que interferem na síntese de ácidos nucleicos de maior interesse terapêutico são: actinomicinas, griseofulvina, rifamicinas e novobiocina. Os dois primeiros são empregados como antifúngicos e são discutidos no *Capítulo 40*. A seguir, são apresentadas as rifamicinas e a novobiocina.

Rifamicinas

As rifamicinas (rifomicinas ou rifocinas) constituem um grupo de antibióticos obtidos inicialmente da cultura de *Streptomyces mediterranei*, em 1957. Esse microrganismo era produtor de várias substâncias com ação antimicrobiana, as quais foram identificadas com diferentes letras: A, B, C, D, E etc. Destas substâncias, a mais ativa e com menor toxicidade para animais de experimentação foi a rifamicina B, a partir da qual foram obtidos vários derivados semissintéticos, como a rifamicina SV, a rifamida (rifamicina M) e a rifampina (rifampicina).

A rifamicina SV foi descoberta em 1960, sendo a primeira a ser largamente empregada na prática médica, devido sua atividade contra bactérias gram-positivas. A seguir, a partir da rifamicina SV foi obtida a rifamida (rifamicina M), em 1964, com maior atividade antimicrobiana e melhor perfil farmacocinético. Ambas rifamicinas só são absorvidas por via parenteral e apresentam atividade contra bactérias gram-positivas, incluindo as micobactérias.

A busca de rifamicinas que pudessem ser absorvidas quando administradas por via oral permitiu a obtenção

da rifampina (rifampicina), em 1966. Esse antibiótico mostrou maior atividade *in vitro* contra as bactérias gram-positivas e *Mycobacterium tuberculosis* e também contra várias bactérias gram-negativas.

As rifamicinas constituem, portanto, uma família de antibióticos semissintéticos derivados da rifampicina B, que quimicamente são formadas por hidrocarbonetos aromáticos macrocíclicos. A Figura 38.1 mostra a estrutura química da rifampina (rifampicina).

Mecanismo de ação

O principal mecanismo de ação das rifamicinas é a inibição da atividade RNA-polimerase-DNA-dependente. As rifamicinas entram na célula bacteriana e formam complexos estáveis com a subunidade beta das RNA-polimerases-DNA-dependentes dos microrganismos. Essa ligação resulta em enzimas inativas e inibição da síntese de RNA (RNA mensageiro, RNA ribossômico e RNA transportador), inibindo a síntese proteica em todos os estágios. Essa inativação pode ocorrer nas células dos mamíferos, mas em concentrações muito mais altas do antibiótico.

As rifamicinas têm atividade bactericida. Considerando seu mecanismo de ação, esperava-se atividade bateriostática, porém a ligação irreversível com a RNA-polimerase faz com que todo o processo se síntese proteica, inclusive de DNA (bloqueia a formação de nucleotídios), fique comprometido, levando à morte da bactéria.

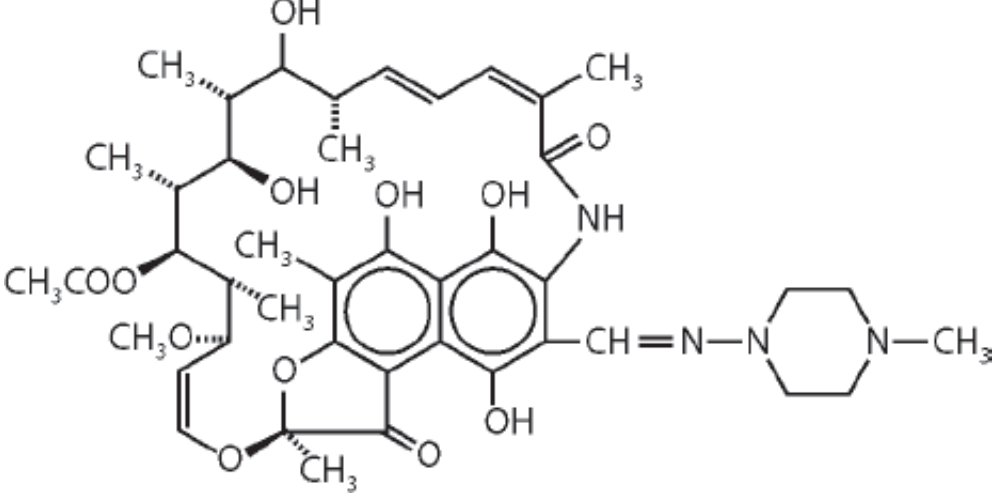
As rifamicinas são ativas contra microrganismos extracelulares e intracelulares (*Brucella*, *Mycobacterium*, *Rhodococcus*, *Chlamydophilia* etc.); são capazes de entrar nos neutrófilos e macrófagos, matando bactérias intracelulares, sem interferir com a fagocitose. Esses antibióticos atravessam mais facilmente a parede celular das bactérias gram-positivas do que as gram-negativas. A concentração inibitória mínima (CIM) das bactérias gram-positivas é cerca de 0,1 μg/mℓ, e a das bactérias gram-negativas é de 8 a 32 μg/mℓ; provavelmente essa diferença seja consequência da maior dificuldade de atravessar a parede celular das bactérias gram-negativas.

Espectro de ação

A rifamicina SV, primeira introduzida na prática médica, apresenta atividade contra bactérias gram-positivas e micobactérias; apresenta grande atividade contra estreptococos, pneumococos e estafilococos, mesmo os produtores de penicilinases. Esse antibiótico não tem boa atividade contra enterococos e os clostrídios. Sua atuação em microrganismos gram-negativos só é observada em elevadas concentrações.

A rifamida (rifamicina M) tem atividade antimicrobiana superior àquela da rifamicina SV, da qual foi obtida; tem atividade contra bactérias gram-positivas e micobactérias e também contra algumas cepas de *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis*.

A rifampina (rifampicina) é a mais utilizada em Medicina Veterinária dentre as demais do grupo; é considerada um antibiótico de amplo espectro de ação, com atividade contra bactérias gram-positivas, cocos gram-negativos, micobactérias, clamídias e vários bacilos gram-negativos. Esse antibiótico se mostra bastante ativo contra estafilococos, inclusive produtores de penicilinase, clostrídios e neissérias. Na espécie humana sua maior aplicação clínica está no combate a *Mycobacterium tuberculosis* e *M. leprae*, sobre os quais exerce atividade bactericida em baixas concentrações. Em microrganismos isolados de equinos, a rifampicina se mostra ativa contra *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *Rhodococcus equi*, *Staphylococcus* sp., *Streptococcus equi*, *S. equisimilis* e *S. zoopidemicus*. Por outro lado, já foram descritas cepas isoladas de equinos resistentes a esse antibiótico, como *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus s*pp. e *Salmonella* spp. A rifampicina tem atividade moderada contra *Actinobacillus suis*, *A. equuli* e *Pasteurella* spp.



■ **Figura 38.1** Estrutura química da rifampina (ou rifampicina).

Resistência bacteriana

A resistência bacteriana cromossômica às rifamicinas se desenvolve com relativa facilidade, motivo pelo qual se costuma associá-las a outros antimicrobianos (p. ex., eritromicina). A resistência adquirida ocorre fundamentalmente pelo surgimento de microrganismos mutantes contendo genes de resistência que codificam uma RNA-polimerase refratária à inibição pelas rifamicinas.

Resistência cruzada entre as diferentes rifamicinas já foi descrita e recentemente foi também descrita resistência cruzada com outros antimicrobianos não relacionados às rifamicinas.

Características farmacocinéticas

A rifamicina SV e a rifamida são administradas apenas por via parenteral, ao passo que a rifampina pode ser administrada por via oral. Esta última, após administração oral, é rapidamente absorvida pelo sistema digestório do homem, cão, bovino e equino, embora a biodisponibilidade seja baixa em equinos. A absorção da rifampicina é alta em meio ácido e 80% ligam-se às proteínas plasmáticas.

As rifamicinas são bastante lipofílicas, o que permite ampla distribuição pelos diferentes tecidos, alcançando altas concentrações nos pulmões, no fígado, na bile e na urina, no leite, nos ossos, em abscessos e no sistema nervoso central. As rifampicinas penetram também nas células fagocitárias, destruindo bactérias intracelulares sensíveis; atravessam a placenta e são teratogênicas para roedores.

A biotransformação e a eliminação da rifampicina foram bem estudadas no ser humano. Sabe-se que a rifampicina é biotransformada no fígado, produzindo um metabólito ativo (25-desacetil-rifampicina) e em menor quantidade produtos de glicuronidação, sendo todos eliminados pela bile. Em seres humanos a 25-desacetil-rifampicina é secretada na bile em maior quantidade do que a rifampicina e esta, por sua vez, é mais absorvida pelo intestino (ciclo êntero-hepático)do que o metabólito. Tanto a rifampicina quanto a 25-desacetil-rifampicina são também passivamente filtradas pelos rins. A rifampicina e seus metabólitos deixam as fezes, a saliva, o suor, as lágrimas e a urina com coloração vermelho-alaranjada.

A rifampicina causa indução das enzimas hepáticas, tendo sido observada em seres humanos, suínos, cães, bovinos e roedores. Essa indução enzimática pode alterar a disponibilidade de outros medicamentos como os barbitúricos, cloranfenicol, corticosteroides, ciprofloxacino, trimetoprima, itraconazol, cetoconazol e teofilina.

A meia-vida de eliminação da rifampicina em cavalos é de 6 a 8 h após a administração intravenosa e de 12 a 13 h após a administração oral. Em potros, devido à imaturidade hepática, a eliminação da rifampicina sofre atraso, sendo a meia-vida de eliminação de 17,5 h. Em cães, a meia-vida de eliminação é de 8 h.

Como indutor hepático, a rifampicina induz sua própria biotransformação; fazendo com que a administração de doses múltiplas reduza significativamente sua meia-vida de eliminação. Cinco dias de tratamento são suficientes para a indução enzimática, podendo durar por mais de 2 semanas após a interrupção do tratamento.

Toxicidade e efeitos adversos

Os efeitos adversos das rifamicinas na espécie humana são incomuns e, em Medicina Veterinária, há poucos relatos. Em cães foi descrito aumento da atividade de enzimas hepáticas, que progrediu para hepatite clínica; raramente observam-se trombocitopenia, anemia hemolítica, anorexia, vômito e diarreia. O proprietário deve ser alertado sobre a coloração vermelho-alaranjada da urina e secreções causadas pela rifampicina.

Posologia

Dentre as rifamicinas, aquela que apresenta maior uso em Medicina Veterinária é a rifampicina. O Quadro 38.1 apresenta a posologia da rifampicina para algumas espécies animais e as especialidades farmacêuticas disponíveis no comércio.

Novobiocina

A novobiocina (denominada também de albamicina, estreptonivicina, catomicina e cardelmicina) foi extraída, em 1955, de culturas de várias espécies de *Streptomyces*, entre as quais *S. spheroides* e *S. niveus*. A novobiocina é um antibiótico cumarínico, cuja estrutura química é apresentada na Figura 38.2.

QUADRO 38.1 Posologia da rifampicina em algumas espécies animais e especialidades disponíveis no comércio.

Antibiótico	Posologia	Especialidades farmacêuticas[H]
Rifamicina SV		Uso tópico: Rifamicina®, Rifocina® 0*spray*
Rifampina (rifampicina)	Cão e gato: 10 a 20 mg/kg, VO, a cada 8 a 12 h Equinos: 5 a 10 mg/kg, VO, a cada 12 h Bovino: 20 mg/kg, VO, a cada 24 h	Furp-rifampicina®, Lafepe® Rifampicina®, Rifaldin®

VO: via oral. [H]Linha humana.

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da novobiocina é complexo e não está totalmente elucidado. Sugere-se que esse antibiótico inative a subunidade beta da DNA girase, inibindo a atividade da ATPase. A DNA girase bacteriana (constituída de duas subunidades, alfa e beta) é uma topoisomerase do tipo II que catalisa a introdução do superenovelamento no DNA, usando energia livre liberada pela hidrólise do ATP. Sugere-se também que a novobiocina poderia causar inibição inespecífica da síntese da parede celular devido à inibição da disposição dos aminoaçúcares do peptidoglicano em forma alternada para dar origem às longas fitas; inibiria também o ácido teicoico, que, juntamente com peptidoglicano, compõem a parede celular das bactérias gram-positivas. Ainda, inibição da síntese de DNA e de RNA, bem como da síntese proteica (betagalactosidase), da respiração e da fosforilação oxidativa é observada em alguns microrganismos expostos à novobiocina. Esse antibiótico também induz deficiência intracelular de magnésio, porém esse efeito não parece estar relacionado com sua atividade antimicrobiana.

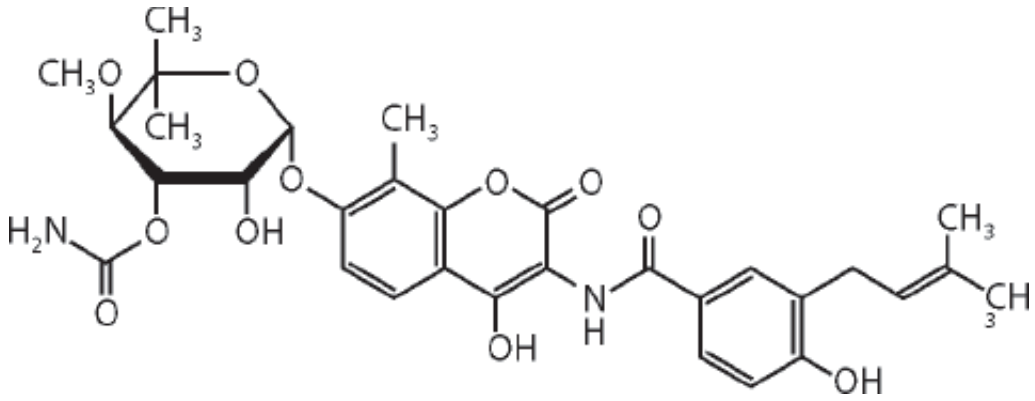
A atividade da novobiocina é geralmente bacteriostática.

Espectro de ação

A novobiocina apresenta atividade contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, porém é mais ativa contra as gram-positivas, em particular, *Staphylococcus*. Outros microrganismos sensíveis são *Neisseria* spp., *Haemophilus* spp., *Brucella* spp. e alguns *Proteus* spp. A novobiocina pode ser usada como alternativa às penicilinas no caso de infecções por *Staphylococcus* spp. resistentes à penicilina, embora a melhor escolha clínica recaia sobre cefalosporinas, macrolídios e clindamicina. Vários micoplasmas são moderadamente suscetíveis à novobiocina.

Resistência bacteriana

A resistência cromossômica bacteriana à novobiocina se desenvolve relativamente rápido e já foi descrita durante o tratamento de infecções por *S. aureus*. A associação a outros antimicrobianos visa reduzir o aparecimento da resistência. Assim, existe sinergismo na associação de novobiocina com a tetraciclina, na qual se observa ampliação do espectro de ação antimicrobiano e redução da resistência da bactéria à novobiocina. Sinergismo moderado com a penicilina G já foi descrito também contra *S. aureus* e estreptococos isolados de infecções em bovinos.



■ **Figura 38.2** Estrutura química da novobiocina.

Características farmacocinéticas

Na espécie humana observou-se que, após a administração oral, a novobiocina é bem absorvida através do trato gastrintestinal, com pico plasmático entre 1 e 4 h; a presença de alimento pode reduzir a absorção. Por via intramuscular, seu uso é limitado devido à irritação e à dor no local da aplicação. Sua distribuição é pobre nos fluidos corpóreos, atingindo concentrações menores no líquido sinovial, pleural e ascítico do que aquela do plasma; não atravessa a barreira hematencefálica, mesmo quando as meninges estão inflamadas. As maiores concentrações de novobiocina são encontradas no intestino delgado e no fígado. O antibiótico se distribui no leite e cerca de 90% ligam-se às proteínas plasmáticas. A novobiocina é eliminada principalmente na bile e nas fezes; cerca de 3% são eliminados pela urina e os níveis na urina são geralmente menores do que aqueles do plasma.

Toxicidade e efeitos adversos

Efeitos adversos em seres humanos e em animais foram descritos após o uso sistêmico da novobiocina, caracterizados por febre, distúrbios do trato gastrintestinal (náuseas, vômito, diarreia), reações cutâneas e discrasias sanguíneas (leucopenia, pancitopenia, anemia, agranulocitose, trombocitopenia). Em seres humanos foram descritas reações de hipersensibilidade, hepatotoxicidade e discrasias sanguíneas que limitaram o uso da novobiocina.

Poucos efeitos colaterais foram relatados pelo uso tópico desse antibiótico em animais.

Posologia

A novobiocina tem uso mais restrito, sendo empregada com maior frequência no tratamento local de infecções por *S. aureus*, incluindo mastites em bovinos. O Quadro 38.2 apresenta a posologia da novobiocina para uso oral em cães e as especialidades disponíveis no comércio.

ANTIBIÓTICOS BACTERICIDAS QUE INTERFEREM NA SÍNTESE PROTEICA

A grande maioria dos antibióticos que interferem na síntese proteica dos microrganismos apresenta efeito bacteriostático; os aminoglicosídios são a exceção.

Aminoglicosídios

Os aminoglicosídios são antibióticos bactericidas importantes para o tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas. No entanto, a sua potencial toxicidade e seus resíduos em produtos de origem animal limitam sua utilização.

QUADRO 38.2 Posologia da novobiocina em cães e especialidades disponíveis no comércio.

Antibiótico	Posologia	Especialidades farmacêuticas[V]
Novobiocina	Cão: 10 mg/kg, a cada 8 h, VO	–
	Uso intramamário (período de carência 72 h)	Albadry plus suspensão*,® Tetra-delta®*

VO: via oral. [V]Linha veterinária. *Associação.

Os aminoglicosídios são antibióticos constituídos por um núcleo de hexose unido a aminoaçúcares através de ligações glicosídicas; por isto são chamados também de aminociclitóis. A maioria dos antibióticos deste grupo é produzida por microrganismos (*Streptomyces griseus, S. kanamyceticus, S. fradiae, Micromonospora purpurea, M. inyoensis* etc.); contudo, há também aqueles semissintéticos. O primeiro aminoglicosídio introduzido em terapêutica foi a estreptomicina, em 1943, pelo grupo de pesquisadores liderado por Waksman. A seguir, outros foram surgindo como neomicina (1949), paramomicina (1956), canamicina (1957), espectinomicina (1961), gentamicina (1963), tobramicina (1968), sisomicina e ribostamicina (1970), netilmicina (1975), entre outros.

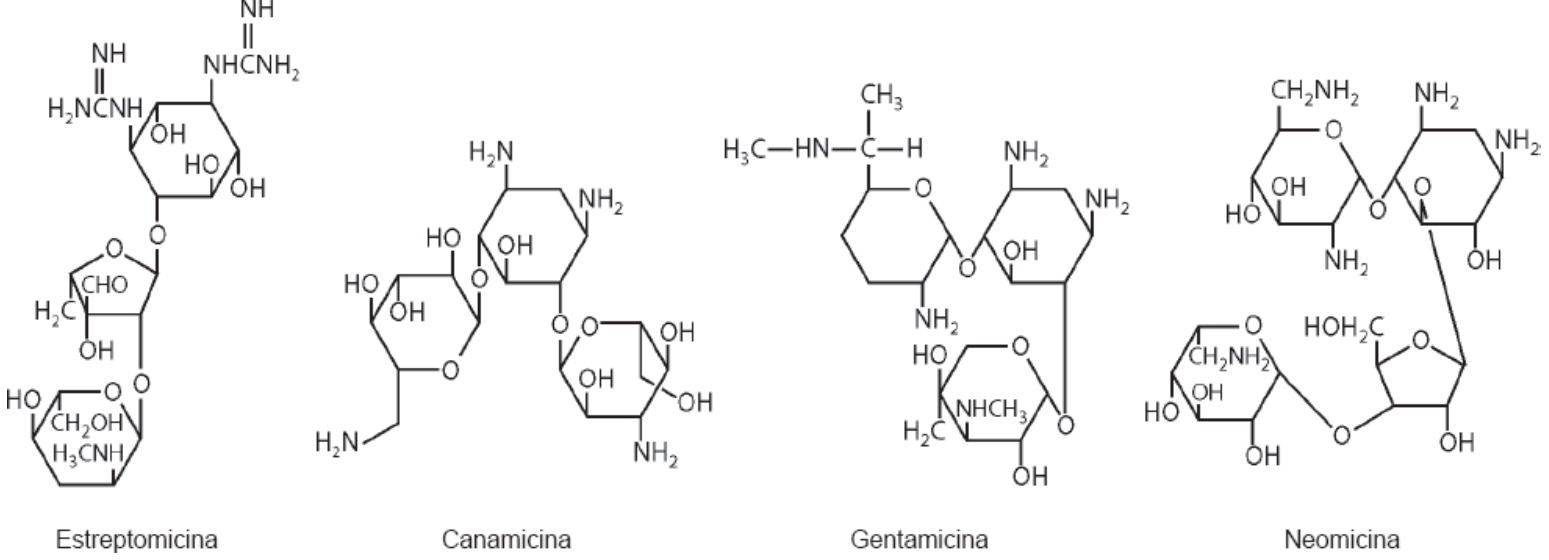
Os aminoglicosídios são moléculas bastante solúveis em água, mas pouco lipossolúveis; são policátions básicos altamente ionizáveis em pH fisiológico. As estruturas químicas de alguns aminoglicosídios são mostradas na Figura 38.3.

A estrutura química desses antibióticos está relacionada à atividade antimicrobiana, à resistência bacteriana e à capacidade de produzir efeitos tóxicos. Em relação, por exemplo, ao mecanismo de nefrotoxicidade, foi associado o número de grupos aminos livres da molécula com esse efeito. Assim, quanto mais ionizável o aminoglicosídio, como a neomicina que apresenta seis grupos aminos, mais tóxico e maior afinidade de ligação aos tecidos do animal, quando comparado com aminoglicosídios menos ionizáveis, como a estreptomicina que apresenta três grupos aminos livres.

Mecanismo de ação

Os aminoglicosídios são antibióticos bactericidas que interferem na síntese proteica ligando-se à subunidade 30 S do ribossomo, e para exercerem esse efeito há necessidade de penetrarem na célula bacteriana. É por isso que antimicrobianos que interferem na síntese da parede celular, com os antibióticos betalactâmicos, são associados aos aminoglicosídios para obter efeito sinérgico, uma vez que facilitam a entrada desses últimos no interior da bactéria.

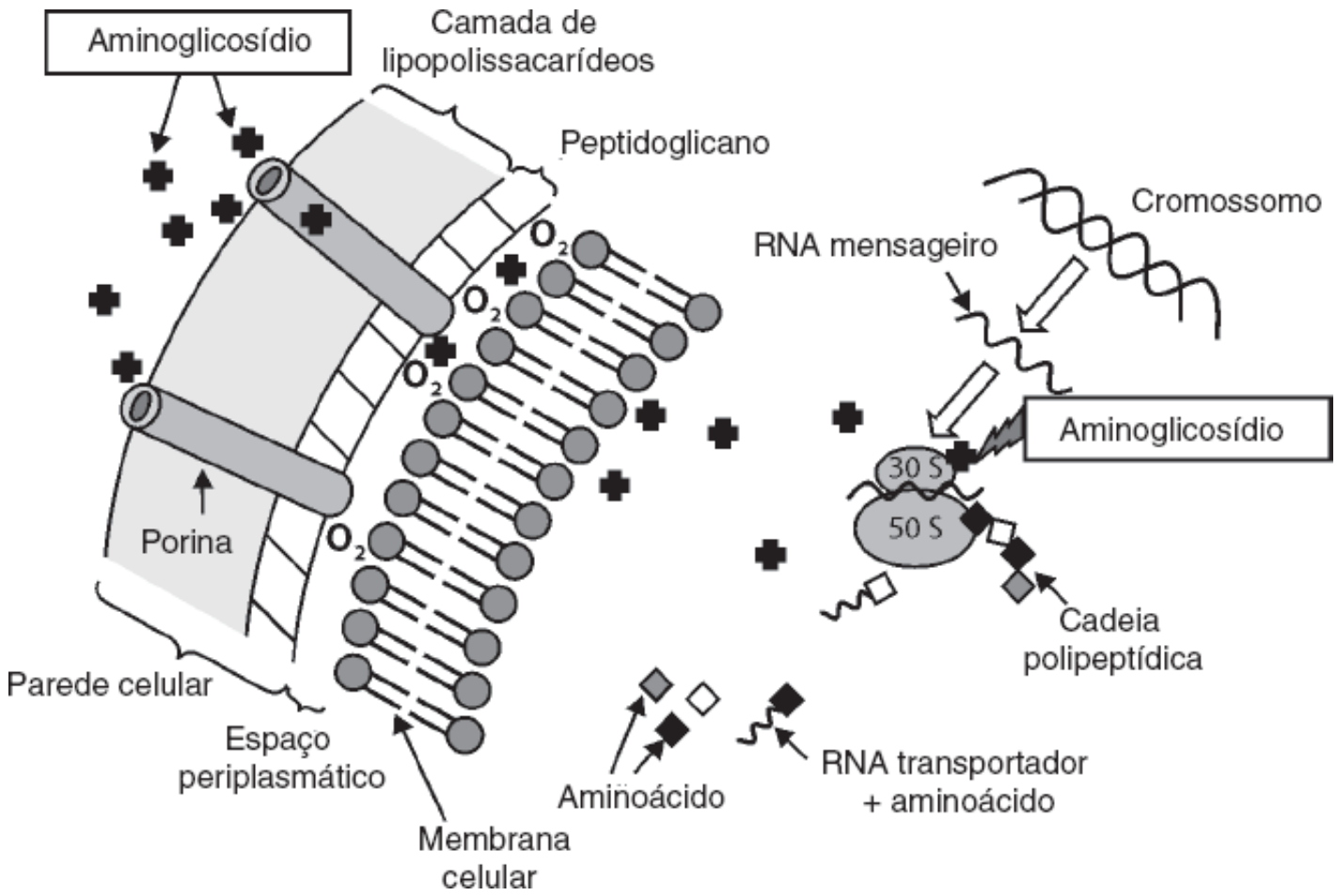
A passagem dos aminoglicosídios para o interior da bactéria se dá por meio de um mecanismo ativo de transporte (dependente de energia e oxigênio), associado com a diferença de potencial elétrico existente entre os meios exterior e interior da bactéria. Inicialmente, os aminoglicosídios se difundem no folheto externo da parede celular das bactérias gram-negativas através de canais aquosos formados pela porina. Uma vez no espaço periplasmático, um processo de transporte dependente de oxigênio carreia os aminoglicosídios para o interior da célula bacteriana, atravessando a membrana celular. Esse transporte dependente de oxigênio está acoplado a um sistema de transporte de elétrons que torna o citoplasma da bactéria negativo em relação ao meio exterior, o que faz com que os aminoglicosídios sejam atraídos para o citoplasma, pelo fato de terem carga elétrica positiva (são policátions básicos). Vale destacar que bactérias anaeróbicas, que não dispõem do sistema de transporte dependente de oxigênio, são naturalmente resistentes aos aminoglicosídios e, ainda, alguns cátions bivalentes, como cálcio e magnésio, são inibidores competitivos desse sistema de transporte.



■ **Figura 38.3** Estruturas químicas de alguns aminoglicosídios.

Uma vez no interior da bactéria, os aminoglicosídios se ligam irreversivelmente a um ou mais receptores de proteínas da subunidade 30 S do ribossomo bacteriano, interferindo com vários mecanismos no processo de translação do RNA mensageiro. Pode, então, haver a incorporação de aminoácidos incorretos na cadeia polipeptídica que está sendo formada no ribossomo, dando origem a proteínas defeituosas. Essas proteínas participam de estruturas essenciais da célula, alteram o funcionamento da membrana celular e provocam a saída de sódio, potássio, aminoácidos e outros constituintes celulares, resultando em morte do microrganismo. A Figura 38.4 ilustra o mecanismo de ação dos aminoglicosídios na célula bacteriana.

Estes antibióticos não interferem na síntese proteica das células dos animais superiores, porque não conseguem se ligar ao ribossomo deles, formado pelas subunidades 40 S e 60 S, enquanto o das bactérias é constituído pelas subunidades 30 S e 50 S.



■ **Figura 38.4** Mecanismo de ação dos aminoglicosídios em bactérias gram-negativas. Inicialmente, o antibiótico se difunde no folheto externo da parede celular das bactérias gram-negativas através de canais aquosos formados pela porina. Uma vez no espaço periplasmático, um processo de transporte dependente de oxigênio carreia o aminoglicosídio para o interior da célula bacteriana, atravessando a membrana celular. No interior da bactéria, o aminoglicosídio se liga irreversivelmente à subunidade 30 S do ribossomo, levando à formação de proteínas defeituosas que levam à morte da bactéria.

Os aminoglicosídios têm atividade bactericida concentração-dependente e apresentam efeito pós-antibiótico evidente. Os antimicrobianos concentração-dependentes são aqueles que, quanto maior o nível sérico acima da CIM, maior a capacidade de erradicação das bactérias. A administração desses agentes em doses elevadas com intervalos longos faz com que alcancem concentrações máximas no local da infecção, produzindo efeito bactericida máximo. O efeito pós-antibiótico é, por definição, a supressão do crescimento bacteriano que se segue após a remoção do antimicrobiano. Estes conceitos são a base para o uso dos aminoglicosídios em dose única diária. A posologia adequada desses antimicrobianos envolve administração de altas doses e longos intervalos entre as doses. Os parâmetros que melhor avaliam a eficácia desses antimicrobianos são por meio da razão área sob a curva e CIM (ASC/CIM) ou a razão concentração máxima e CIM ($C_{máx}$/CIM).

Espectro de ação

Os aminoglicosídios são antibióticos bactericidas usados principalmente para o tratamento de infecções graves causadas por bactérias aeróbicas gram-negativas e estafilococos (bactérias gram-positivas). Amicacina e tobramicina têm excelente atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*. Esses antibióticos são ativos contra os enterococos, e o tratamento contra os estreptococos é mais eficiente quando associado aos antibióticos betalactâmicos.

Os aminoglicosídios não são ativos contra bactérias anaeróbicas facultativas ou aeróbicas sob condições anaeróbicas, pelo fato de seu transporte para o interior do microrganismo ser dependente de oxigênio. *Salmonella* e *Brucella* spp. são microrganismos intracelulares e geralmente são resistentes a esses antibióticos.

Algumas micobactérias, espiroquetas e *Mycoplasma* spp. são suscetíveis a esses antibióticos. A estreptomicina e a di-hidroestreptomicina são os aminoglicosídios mais ativos contra micobactérias e *Leptospira* spp., porém são os menos ativos contra os demais microrganismos.

A amicacina, que foi obtida a partir da canamicina, tem o maior espectro de atividade antimicrobiana dentre os amiglicosídios; é efetiva contra cepas gram-negativas não suscetíveis aos outros aminoglicosídios, pelo fato de ser mais resistente à inativação enzimática bacteriana. Por outro lado, a amicacina é menos ativa contra estreptococos do que a gentamicina, embora seja menos nefrotóxica.

Considerando a potência, o espectro de atividade antimicrobiana e a estabilidade frente a enzimas de resistência mediadas por plasmídios, os aminoglicosídios são classificados na seguinte ordem: amicacina > tobramicina ≥ gentamicina > neomicina = canamicina > estreptomicina.

Deve ser salientado que atividade antibacteriana desses antibióticos é bastante influenciada pelo pH, sendo mais ativos em meio alcalino. O pus também inativa os aminoglicosídios.

Resistência bacteriana

A resistência adquirida aos aminoglicosídios pode ser cromossômica ou carreada por plasmídios, sendo esta última mais frequente e conferindo resistência múltipla, envolvendo simultaneamente vários antimicrobianos.

Existem três mecanismos reconhecidos de resistência bacteriana aos aminoglicosídios: (1) alteração dos sítios de ligação no ribossomo; (2) redução da penetração do antibiótico no interior da bactéria; e (3) modificação enzimática do antibiótico.

O primeiro mecanismo é o menos frequente e é consequência de mutação cromossômica. Nos mutantes resistentes ocorrem modificações nas proteínas da subunidade 30 S do ribossomo bacteriano, de tal forma que o antibiótico não é mais capaz de ligar-se ao seu sítio de ação. Esse mecanismo foi descrito para estreptomicina em relação principalmente ao enterococo.

O segundo mecanismo, a redução da penetração do antibiótico no interior da bactéria, está relacionado às mutações cromossômicas que afetam o metabolismo energético da membrana citoplasmática, diminuindo a diferença de potencial através da membrana e, consequentemente, reduzindo o transporte ativo do aminoglicosídio para o interior da bactéria. As cepas com a permeabilidade reduzida e, portanto, aumento da CIM de duas a quatro vezes, podem ser selecionadas durante o tratamento com o aminoglicosídio. Esse mecanismo de resistência geralmente atinge todos os aminoglicosídios (resistência cruzada) e é frequentemente observado em *Pseudomonas aeruginosa* resistente; com menor frequência é observado também entre as enterobactérias.

O terceiro mecanismo de resistência, que é a modificação enzimática do antibiótico, é o mais frequente e o de maior importância clínica. Os genes que codificam a produção das enzimas estão, na maioria dos casos, situados em plasmídios. As enzimas inativadoras de aminoglicosídio são classificadas em três grupos: fosfotransferases, adeniltransferase e acetiltransferases; já foram identificadas mais de uma dezena delas. Essas enzimas modificam os grupos amino e hidroxila dos aminoglicosídios, impedindo sua ligação com o ribossomo; elas estão presentes no espaço periplasmático. A produção destas enzimas é variável com a espécie e a cepa bacteriana, podendo também produzir várias enzimas simultaneamente. Esse mecanismo de resistência bacteriana não necessariamente conduz a resistência cruzada, uma vez que a inativação do antibiótico depende da existência em sua molécula de sítios sensíveis ao ataque enzimático e estes variam em função de sua estrutura química. Por outro lado, um único plasmídio pode conferir resistência cruzada a vários aminoglicosídios e a outros antimicrobianos de outras classes. Por exemplo, já foram isoladas cepas de *E. coli* resistentes simultaneamente a aminoglicosídios, sulfa, trimetoprima, ampicilina e tetraciclina.

Características farmacocinéticas

Os aminoglicosídios apresentam propriedades farmacocinéticas similares. A absorção no trato gastrintestinal é desprezível, porém são ativos no lúmen intestinal, quando administrados por via oral. Deve ser ressaltado que em neonatos e em animais com enterite a absorção após a administração oral pode ser significativamente aumentada.

Para o tratamento de infecções sistêmicas, os aminoglicosídios devem ser empregados por vias parenterais. A partir do local da injeção intramuscular ou subcutânea, estes antibióticos se distribuem por vários tecidos, atingindo concentrações efetivas nos líquidos sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico e perilinfa. Já foi também descrito que a gentamicina administrada a vacas por infusão intrauterina e intramamária foi absorvida, resultando em resíduos teciduais por tempo prolongado.

Os aminoglicosídios ligam-se pouco às proteínas plasmáticas (inferior a 25%). Como são moléculas relativamente grandes e altamente ionizáveis em pH fisiológico, esses antibióticos são pouco lipossolúveis e têm capacidade limitada de atravessar as barreiras celulares e penetrar nas células. Esses antibióticos não atingem concentrações terapêuticas adequadas em líquidos transcelulares, em particular, os líquidos cerebrospinal e ocular. A taxa de concentração leite-plasma é de aproximadamente 0,5. A meia-vida de eliminação dos aminoglicosídios é curta, de 1 a 2 h. O volume de distribuição desses antibióticos é relativamente baixo (< 0,35 ℓ/kg), porém a ligação seletiva aos tecidos pode ocorrer, como, por exemplo, nos rins, onde os resíduos podem permanecer por períodos prolongados.

Estes antibióticos não são biotransformados de maneira significativa no organismo animal. A eliminação renal, na sua forma inalterada, ocorre por filtração glomerular; a ocorrência de nefropatia pode causar níveis altos de aminoglicosídios na circulação, favorecendo o aparecimento de efeitos tóxicos.

Toxicidade e efeitos adversos

Todos os aminoglicosídios causam, em maior ou menor grau, nefrotoxicidade e ototoxicidade (Quadro 38.3). Estes efeitos tóxicos ocorrem porque estes tecidos contêm concentrações mais elevadas de fosfolipídios (em particular, o fosfatidilinositol) na sua matriz celular, fazendo com que os aminoglicosídios catiônicos sejam atraídos pelos fosfolipídios aniônicos. Essa interação é saturável e é competitivamente inibida por cátions bivalentes, como cálcio e magnésio. Foi observado, por exemplo, que dietas ricas em cálcio reduzem o risco da nefrotoxicidade causada por aminoglicosídios.

A nefrotoxicidade, caracterizada pela necrose tubular aguda, é o efeito adverso mais comum durante o tratamento com aminoglicosídios. A neomicina é considerada o aminoglicosídio mais nefrotóxico, e os menos tóxicos são a estreptomicina, a di-hidroestreptomicina e a tobramicina. Os aminoglicosídios, após a filtração glomerular, alcançam os túbulos renais. As membranas das células dos túbulos proximais renais são constituídas de fosfolipídios aniônicos, os quais atraem os aminoglicosídios que são moléculas catiônicas. Esses antibióticos entram, então, no interior dessas células por meio de pinocitose mediada por carreador e são translocados para o interior de vacúolos citoplasmáticos. Esses vacúolos se fundem com os lisossomos. À medida que os aminoglicosídios vão penetrando nas células tubulares, ocorre o acúmulo no interior dos lisossomos; estes têm sua função alterada e podem se romper, liberando enzimas lisossômicas, fosfolipídios e os próprios aminoglicosídios no citoplasma das células dos túbulos proximais, desorganizando outras organelas e levando à morte celular. Observou-se que as células dos túbulos proximais podem conter concentrações de aminoglicosídios cerca de 50 vezes maiores do que aquelas do plasma.

QUADRO 38.3 Toxicidade dos aminoglicosídios.

Aminoglicosídio	Toxicidade vestibular	Toxicidade coclear	Toxicidade renal	Neurite periférica
Estreptomicina	+++	++	(P)	+
Di-hidroestreptomicina	++	+++	(P)	
Neomicina	+	+++	+++	
Canamicina	+	++	++	+
Amicacina	(P)	+	++	
Gentamicina	++	+	++	
Tobramicina	(P)	(P)	(P)	

(P): pouco tóxico; +: leve; ++: moderada; +++: grave.

Os fatores que predispõem à toxicidade dos aminoglicosídios são a duração do tratamento (superior a 7 a 10 dias), doses diárias múltiplas, acidose, distúrbios eletrolíticos (hipopotassemia, hiponatremia), depleção de volume plasmático (choque, endotoxemia), tratamento simultâneo com outros medicamentos nefrotóxicos, idade (neonatos e idosos são mais suscetíveis), doença renal preexistente e concentrações plasmáticas elevadas.

Atualmente, é comum empregar aminoglicosídios em dose alta e uma única vez ao dia no tratamento de infecções sensíveis, pelo fato de serem antimicrobianos concentração-dependentes e com efeito pós-antibiótico (supressão do crescimento bacteriano que se segue após a remoção do antimicrobiano). Esse uso evita a resistência bacteriana e também a nefrotoxicidade, uma vez que as células renais ficam expostas ao aminoglicosídio por um período total de tempo menor, devido ao aumento do intervalo entre as doses.

A ototoxicidade dos aminoglicosídios ocorre pelo mesmo mecanismo descrito para a nefrotoxicidade. Foi demonstrado que existe acúmulo dos aminoglicosídios na perilinfa e endolinfa da orelha interna, podendo afetar a audição e o equilíbrio, devido à destruição das células sensoriais da cóclea e do vestíbulo. A ototoxicidade pode ser irreversível.

Os efeitos ototóxicos dos aminoglicosídios dependem das características de cada um dos componentes deste grupo e aumenta a sua probabilidade de ocorrência com o aumento da dose e/ou duração do tratamento, uso concomitante de diuréticos, como as tiazidas, a furosemida e o ácido etacrínico, e exposição prévia a terapia com aminoglicosídios. A tendência de produzir dano vestibular é maior com o uso de estreptomicina, e o dano coclear, com o uso da di-hidroestreptomicina e da neomicina (Quadro 38.3). De modo geral, os cães tendem a apresentar toxicidade auditiva e os gatos, toxicidade vestibular, mas o efeito tóxico ocorre após a manifestação de nefrotoxicidade.

A administração rápida de aminoglicosídios por via intravenosa pode causar bradicardia e queda da pressão

arterial devido seu efeito no metabolismo do cálcio. O bloqueio neuromuscular de intensidade variável é mais raro de ocorrer e está associado ao bloqueio de receptores colinérgicos nicotínicos. O bloqueio neuromuscular, que pode levar a apneia, é mais comum quando há o uso concomitante de bloqueadores neuromusculares ou de alguns anestésicos.

Já se descreveu a síndrome de neurite óptica reversível na espécie humana com o uso de estreptomicina, bem como neurite periférica com o uso deste mesmo antibiótico e de canamicina.

Os aminoglicosídios mais modernos (tobramicina, netilmicina) apresentam maior índice terapêutico, diminuindo os riscos de ototoxicidade e de nefrotoxicidade. Por outro lado, a toxicidade da neomicina é grande, fazendo com que seu uso seja limitado a infecções entéricas (uma vez que não é absorvida) ou uso local (pomadas, colírios), inclusive administração intramamária.

Posologia e especialidades farmacêuticas

O Quadro 38.4 mostra a posologia e as especialidades farmacêuticas de alguns aminoglicosídios mais usados em Medicina Veterinária e o Quadro 38.5 mostra o período de carência.

QUADRO 38.4 Aminoglicosídios: posologia e especialidades farmacêuticas.

Aminoglicosídio	Dose (mg/kg)	Intervalo (horas) × duração	Vias de administração	Especialidades farmacêuticas
Amicacina	10 a 25	24 × 5 a 7 dias	IV, IM, SC	Amicilon®,H Novamin*H
Apramicina	12 20	24 × 7 dias 12 a 24 × 5 dias	Oral IM	Apralan®V
Canamicina	10 10 a 20	8 × 5 dias 24 × 5 dias	Oral IV, IM, SC	Kanainjecto 250®V
Di-hidroestreptomicina	12 a 15	24 × 3 a 5 dias	IM	Pentabiótico®V**
Espectinomicina	20 a 40 10	24 × 3 a 5 dias 24 × 3 a 5 dias	Oral SC	Linco Spectin®V,** spectolin®V**
Espectinomicina + lincomicina	20*	12 a 24 × 3 a 21 dias	SC	Lispec®,V Linco-Spectin®V
Estreptomicina	10	24 × 3 a 5 dias	Oral	Estreptomicina®,H Streptomic®V
Gentamicina	4 a 6	24 × 5 a 7 dias	IV, IM, SC	Garamicina®,H Gentamax®,V Gentasil®V
Neomicina	4 a 12	24 × 3 a 14 dias	Oral	Curseon oral®,V Neocolin premix®,V Neomicina S®V

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea. *Infecções bacterianas em cães e gatos; HLinha humana. VLinha veterinária. **Associação.

QUADRO 38.5 Período de carência de alguns aminoglicosídios administrados por via parenteral (exceto a neomicina), na dose terapêutica em bovinos.

Aminoglicosídio	Período de carência
Di-hidroestreptomicina	Carne: 30 dias; leite: 96 h

Espectinomicina	Carne: 30 dias; leite: 96 h
Gentamicina	Carne: 30 dias
Neomicina (via oral)	Carne: 14 a 30 dias

BIBLIOGRAFIA

Albarellos, G.; Montoya, L.; Ambros, L.; Kreil, V.; Hallu, R.; Rebuelto, M. Multiple once-daily dose pharmacokinetics and renal safety of gentamicin in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 27, p. 21-25, 2004.

Arif, M.; Champlin, F.R. Adaptive acquisition of novobiocin resistence in *Pateurella multocida* strains of avian origin. *Veterinary Research Communications*, v. 22, p. 445-455, 1998.

Behrend, E.N.; Grauer, G.F.; Greco, D.S.; Fettman, M.J.; Allen, T.A. Effects of dietary protein conditioning on gentamicin pharmacokinetics in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 17, p. 259-264, 1994.

Boothe, D.M. Antimicrobial drugs. In: BOOTHE, D.M. *Small animal clinical pharmacology & therapeutics*. 2. ed. St. Louis: Elsevier; 2012. p. 189-269.

Brown, S.A.; Riviere, J.E. Comparative pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 14, n. 1, p. 1-35, 1991.

Davis, J.; Wright, G.D. Bacterial resistence to aminoglycoside antibiotics. *Trends in Microbiology*, v. 5, p. 234, 1997.

Donnelly, A.; Blagg, B.S.J. Novobiocin and additional inhibitors of the Hsp90 C-terminal nucleotide-binding pocket. *Current Medicinal Chemistry*, v. 15, n. 26, p. 2702-2717, 2008.

Dowling, P.M. Aminoglycosides. In: Giguère, S.; Prescott, J.F.; Baggot, J.D.; Walker, R.D.; Dowling, P.M. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. Blackwell Publishing, Ames; 2006. p. 207-229.

Frank, L.A. Clinical pharmacology of rifampin. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 197, n. 1, p. 114-117, 1990.

Mckellar, Q.A.; Sanchez Bruni, S.F.; Jones, D. G. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of antimicrobial drugs used in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 27, p. 503-514, 2004.

Papich, M.G. *Manual Saunders terapêutico veterinário*. 2. ed. São Paulo: MedVet; 2009. 774 p.

Papich, M.G.; Riviere, J.E. Aminoglycoside antibiotics. In: Rivieri, J.E.; Papich, M.G. *Veterinary pharmacology & therapeutics*. 9. ed. Ames, Wiley-Blackwell; 2009. p. 915-943.

Plumb, D.C. *Veterinary drug handbook*. 4. ed. Ames, Blackwell; 2002. 993 p.

Pohl, P.; Glupczynski, Y.; Marin, M.; Van Robaeys, G.; Lintermans, P.; Couturier, M. Replicon typing characterization of plasmids encoding resistance to gentamicin and apramycin in *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* isolated from human and animal sources in Belgium. *Epidemiology and Infection*, v. 111, p. 229-238, 1993.

Shaikh, B.; Jackson, J.; Thaker, N.H. Neomycin residues in kidneys of orally dosed non-ruminating calves determined by high-performance liquid chromatographic and microbiological assay methods. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 18, p. 150-152, 1995.

St-Jean, G.; Jernigan, A.D. Treatment of *Mycobacterium paratuberculosis* infection in ruminants. *The Veterinary Clinics of North America. Food animal practice*, v. 7, n. 3, p. 793-804. 1991.

Stieger, M.; Angehen, P.; Wohlgensinger, B.; Gmünder, H. GyrB mutations in Staphylococcus aureus strains resistant to cyclothialidine, coumermycin, and novobiocin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 40, n. 4, p. 1060-1062, 1996.

Tavares, W. *Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos*. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 1996. 792 p.

Xu, M.; Zhou, Y.N.; Goldstein, B.P.; Jin, D.J. Cross-resistance of *Escherichia coli* RNA polymerases conferring rifampin resistance to different antibiotics. *Journal of Bacteriology*, v. 187, n. 8, p. 2783-2792, 2005.

Wilson, W.D.; Spensley, M.S.; Baggot, J.D.; Hietala, S.K. Pharmacokinetics, bioavailability, and *in vitro* antibacterial activity of rifampin in the horse. *American Journal of Veterinary Research*, v. 49, n. 12, p. 2041-2046, 1988.

39

Antibióticos Bacteriostáticos que Interferem na Síntese Proteica: Macrolídios, Lincosamidas, Pleuromutilinas, Estreptograminas, Tetraciclinas e Anfenicóis

Helenice de Souza Spinosa

Neste capítulo foram reunidos antibióticos que interferem na síntese proteica, exercendo preponderantemente atividade bacteriostática.

MACROLÍDIOS

Os macrolídios são antibióticos que possuem um anel lactônico macrocíclico, ao qual se ligam açúcares (Figura 39.1). Considerando o número de átomos deste anel macrocíclico (constituído de carbono, oxigênio e/ou nitrogênio), estes antibióticos podem ser divididos em três grupos:

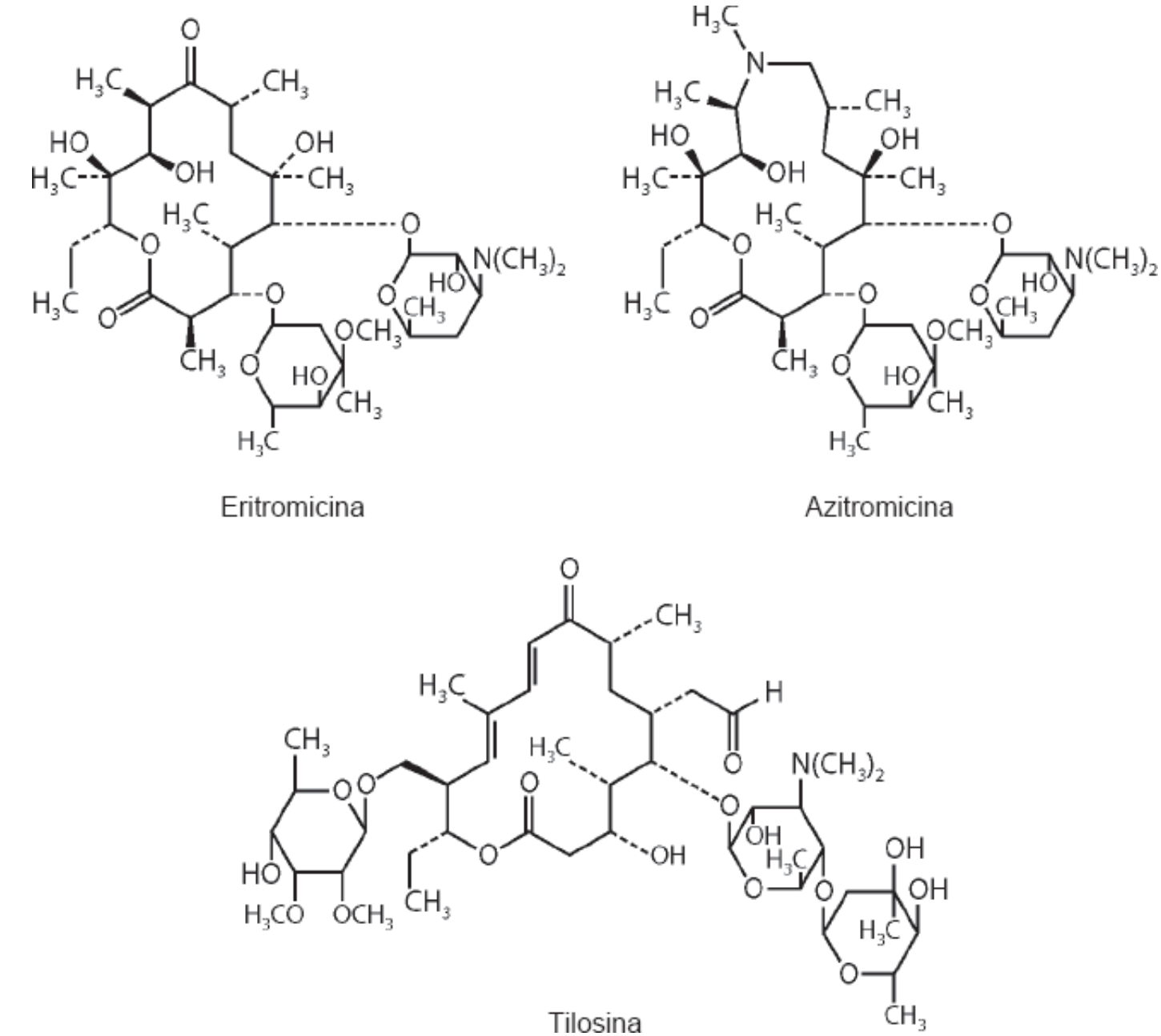
- **Com 14 átomos**: eritromicina, oleandomicina, carbomicina (= magnamicina), roxitromicina, claritromicina, fluritromicina, diritromicina
- **Com 15 átomos** (chamados de azalidas; apresentam um nitrogênio no anel macrocíclico): azitromicina, tulatromicina, gamitromicina
- **Com 16 átomos**: espiramicina, tilosina, josamicina, quitasamicina (= leucomicina), roquitamicina, midecamicina, miocamicina e tilmicosina.

Os macrolídios são usados na espécie humana contra *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Legionella* e *Mycobacterium*. Em Medicina Veterinária seu uso é limitado devido à toxicidade causada quando administrado a herbívoros por via oral e também à dor no local da administração por via intramuscular.

Esses antibióticos são capazes de alcançar altas concentrações no interior das células, em particular, dentro dos fagócitos, boa distribuição nos tecidos e, no caso dos macrolídios mais modernos, meia-vida longa.

A eritromicina foi obtida em 1952 a partir de culturas de *Streptomyces erythreus*; é um antibiótico complexo formado por 3 componentes: as eritromicinas A, B e C, sendo que a primeira apresenta maior atividade. A espiramicina é o macrolídio de menor espectro de atividade antimicrobiana, sendo inefetivo contra micoplasma, porém apresenta melhor tolerância por via oral e maior concentração tissular do que a eritromicina. A

miocamicina também apresenta boa tolerabilidade digestiva e a roxitromicina destaca-se pela sua longa meia-vida no soro (superior a 12 h), sendo ambos antibióticos semissintéticos. A tilosina, isolada de *Streptomyces fradiae*, e a tulatromicina, derivado semissintético introduzido recentemente no comércio, estão disponíveis apenas para uso veterinário. Alguns macrolídios, como a oleandomicina e carbomicina, são empregados como aditivo melhorador do desempenho zootécnico (ver *Capítulo 51*). A josamicina é um macrolídio natural, obtido, em 1964, de culturas de *Streptomyces narbonensis*, destacando-se pela sua ação contra anaeróbicos. A azitromicina é um macrolídio semissintético, pertencente ao grupo das azalidas, que se caracteriza pelo maior espectro de ação, sendo capaz de atuar contra microrganismos gram-negativos, e com características farmacocinéticas mais favoráveis. Novos macrolídios têm sido estudados, procurando-se obter antibióticos com maior espectro de ação antimicrobiana e características posológicas que facilitem seu emprego terapêutico. É o caso da tilvalosina (Aivlosin® – produto veterinário), um macrolídio bastante ativo contra bactérias gram-positivas e micoplasma, além de atuar em algumas bactérias gram-negativas; o seu principal metabólito (3-acetiltilosina) também apresenta atividade antimicrobiana. Já a gamitromicina (Zactran® – produto veterinário) é um macrolídio caracterizado por apresentar concentrações séricas baixas, porém com elevadas concentrações nos tecidos, principalmente nos pulmões, e meia-vida de eliminação longa, sendo indicado para o tratamento em dose única.

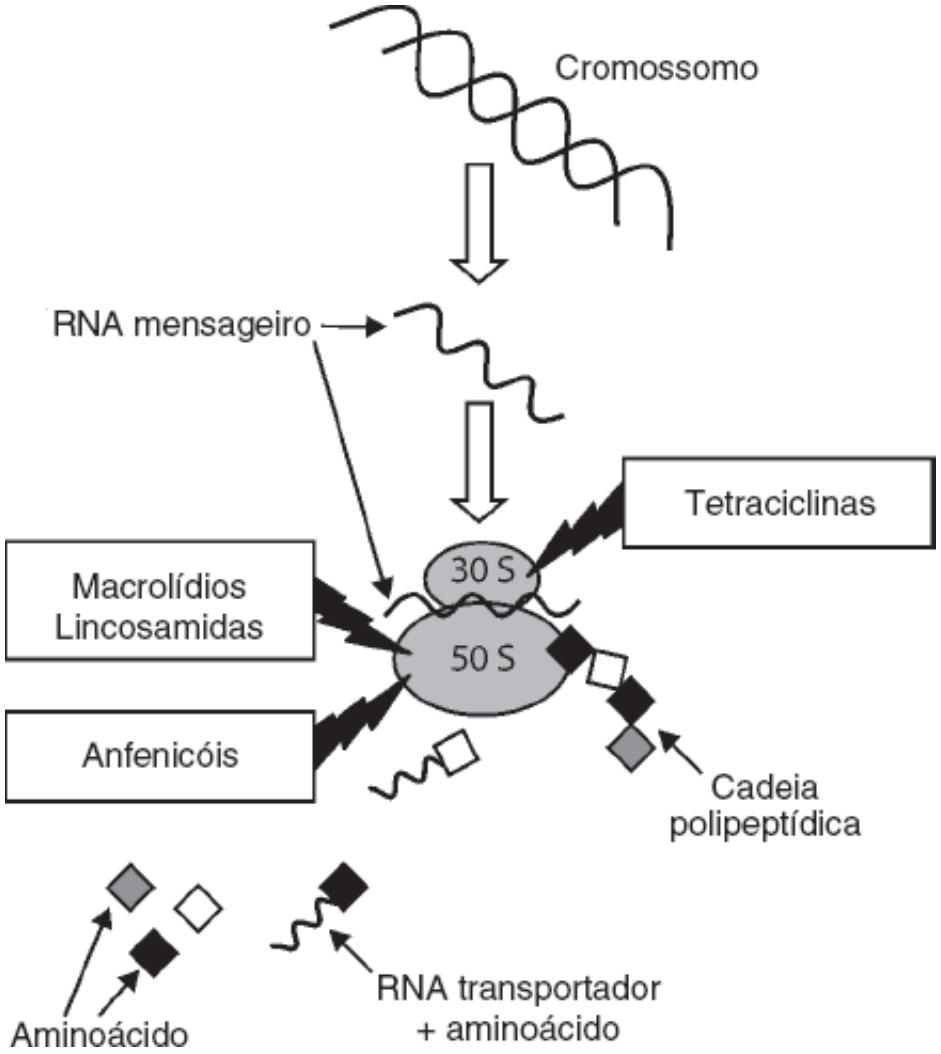


■ **Figura 39.1** Estrutura química dos macrolídios: eritromicina, azitromicina e tilosina.

Mecanismo de ação

Os macrolídios impedem a síntese proteica bacteriana ao se ligar à subunidade 50 S do ribossomo. O local de ligação dos macrolídios no ribossomo é próximo daquele no qual se liga o cloranfenicol, podendo ocorrer antagonismo, caso sejam associados. Os macrolídios inibem a translocação do RNA transportador no sítio aceptor do aminoácido, interferindo na adição de novos aminoácidos e, dessa forma, impedindo a síntese proteica da célula do microrganismo. Esses antibióticos, em geral, não se ligam ao ribossomo dos mamíferos, uma vez que estes apresentam subunidade 40 S e 60 S.

A Figura 39.2 ilustra a síntese proteica bacteriana, na qual, a partir da leitura contida na molécula do DNA, é sintetizada uma molécula de RNA mensageiro; este se liga ao ribossomo (subunidade 50 S) e permite que os RNAs transportadores carreando aminoácidos sejam posicionados adequadamente para formar a cadeia polipeptídica.



■ **Figura 39.2** Síntese proteica bacteriana indicando os locais de ligação dos antibióticos macrolídios, lincosamidas, tetraciclinas e anfenicóis.

Os macrolídios são antibióticos bacteriostáticos; podem ser bactericidas em altas concentrações. A ação bactericida é tempo-dependente, isto é, o fator de maior importância para determinar a eficácia é o período de tempo que a concentração plasmática fica acima da concentração inibitória mínima (CIM) de uma dada bactéria.

A atividade antimicrobiana da eritromicina aumenta em pH maior, apresentando efeito antibacteriano ótimo em pH 8. Por outro lado, em meio ácido, como aquele observado em abscessos, tecido necrótico e urina, é suprimida sua atividade antibacteriana.

Espectro de ação

A eritromicina é ativa principalmente contra bactérias gram-positivas, como estreptococos e estafilococos, incluindo os estafilococos resistentes aos antibióticos betalactâmicos, *Arcanobacterium pyogenes*, *Bacillus* spp.,

Corynebacterium spp., *Rhodococcus equi*, *Erysipelothix rhusiopathiae* e *Listeria* spp. São suscetíveis à eritromicina as bactérias gram-negativas aeróbicas *Actinobacillus* spp., *Brucella* spp., *Campylobacter* spp. e *Leptospira* spp. Dentre as bactérias anaeróbicas suscetíveis à eritromicina encontram-se *Actinomyces* spp., *Clostridium* spp. e *Bacteroides* spp., exceto *B. fragilis*. Esse antibiótico é ativo também contra *Chlamydia* spp. e *Mycoplasma* spp. e possui atividade moderada contra enterococos, *Pasteurella* spp., *Bordetella* spp., *Ehrlichia* spp., *Haemophilus* spp. e *Legionella* spp. São resistentes à eritromicina as Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* spp., *Nocardia* spp., *Mycobacterium* spp. e algumas *Mycoplasma* spp.

A tilosina tem espectro de atividade semelhante ao da eritromicina, sendo, de modo geral, menos ativa contra bactérias e mais ativa contra *Mycoplasma* spp. A espiramicina tem espectro de ação menor do que aquele da eritromicina e é menos efetiva contra *Mycoplasma* do que a tilosina. A tilmicosina tem atividade antibacteriana e antimicoplasma entre a eritromicina e a tilosina. A atividade antimicrobiana da tulatromicina parece ser semelhante àquela da tilmicosina. Dentre os macrolídios mais modernos, a azitromicina e a claritromicina têm amplo espectro de ação; a primeira apresenta o maior espectro *in vitro* contra bactérias gram-negativas, incluindo atividade moderada contra *Salmonella* entérica, e a claritromicina é a mais ativa contra *Rhodococcus equi*.

Resistência bacteriana

A resistência bacteriana aos macrolídios é geralmente mediada por plasmídios, porém mutações cromossômicas que modificam ribossomos também já foram observadas. Três são os mecanismos que levam a resistência bacteriana aos macrolídios: (1) modificação no sítio de ligação; (2) efluxo ativo; e (3) síntese de enzimas bacterianas que hidrolisam o anel de lactona. Os dois primeiros mecanismos são os mais frequentes.

A modificação no local de ligação (metilação do sítio receptor) pode levar a resistência cruzada entre macrolídios, lincosamidas e estreptograminas, pois todos esses antibióticos se ligam na subunidade 50 S do ribossomo. Os genes que codificam essa característica podem estar presentes tanto em bactérias gram-positivas como em gram-negativas, e estão localizados em plasmídios ou transpósons; esses genes podem ser constitutivos ou induzíveis (a resistência ocorre quando o microrganismo é exposto ao antibiótico).

Características farmacocinéticas

Os macrolídios são bases fracas, com pKa entre 6 e 9; a eritromicina, por exemplo, tem pKa de 8,7 a 8,8. Dentre os macrolídios, o maior número de estudos farmacocinéticos foi feito com a eritromicina. A eritromicina base é pouco absorvida quando administrada por via oral, sendo inativada no pH gástrico. Por esse motivo foram desenvolvidas formulações como estolato ou estearato de eritromicina e de liberação entérica para melhorar sua absorção e tolerabilidade. Essas formulações têm melhor biodisponibilidade pelo fato de reduzirem a destruição da eritromicina no meio ácido. Há também formulações desenvolvidas para serem misturadas a ração ou água das aves e suínos. Após a administração oral do sal, a eritromicina se dissocia no intestino, sendo absorvida na forma livre. Administração subcutânea ou intramuscular de eritromicina pode causar irritação tecidual e dor; portanto, prefere-se, quando possível, a administração oral da eritromicina.

A tilosina é bem absorvida no trato gastrintestinal e não necessita de formulações especiais para manter sua estabilidade no estômago. Já a tilmicosina tem baixa absorção (biodisponibilidade de 22%).

Os macrolídios tendem a concentrar-se em algumas células por causa de seu caráter básico, sendo então captados por células que apresentam o pH mais ácido do que o plasma. As concentrações teciduais de eritromicina, tilosina e tilmicosina são maiores que as concentrações plasmáticas, particularmente, nos pulmões, sendo, por isso, indicadas para o tratamento de infecções pulmonares. Exemplificando, as concentrações de tilmicosina nos pulmões são tão altas que persistem por pelo menos 72 h após uma única dose. As concentrações de eritromicina são iguais ou superiores àquelas do plasma em vários líquidos do organismo, como a bile, nos líquidos prostático, seminal, pleural e peritoneal, bem como em vários tecidos, como no fígado, no baço, nos rins etc. A eritromicina não atravessa a barreira hematencefálica em quantidade suficiente para uso terapêutico, porém cruza a barreira placentária e alcança concentrações terapêuticas no feto.

As altas concentrações tissulares dos macrolídios se refletem no volume de distribuição (Vd) que é relativamente alto; por exemplo, o Vd da tilosina é de 1 a 2,5 ℓ/kg para a maioria das espécies e o da

azitromicina é de 23 ℓ/kg para gatos.

A ligação dos macrolídios às proteínas (predominantemente para a alfa-1-glicoproteína ácida) é baixa, tendo valores de 18 a 30% para a maioria das espécies.

A biotransformação dos macrolídios é feita pelas enzimas microssomais hepáticas e sua eliminação é pela bile e pelas fezes. A eritromicina sofre desmetilação pelas enzimas hepáticas, perdendo grande parte da sua atividade antimicrobiana. Essas enzimas podem ser induzidas, por exemplo, pelo fenobarbital; portanto, pacientes tratados com fenobarbital e eritromicina podem ter prejuízo na resposta ao antimicrobiano, devido ao aumento da sua biotransformação. Grande parte da eritromicina biotransformada no fígado (90%) é eliminada pela bile e apenas cerca de 2 a 5% são excretados inalterados pela urina; portando, disfunção renal não tem efeito significativo na meia-vida de eliminação da eritromicina.

Toxicidade e efeitos adversos

A incidência de efeitos colaterais com o uso dos macrolídios é relativamente baixa, sendo os relatos mais comuns na espécie humana do que nos animais. O efeito adverso mais importante provavelmente seja a irritação tecidual que eles acarretam, levando a dor, quando da administração intramuscular, tromboflebites e periflebites, quando da administração por via intravenosa, além de reações inflamatórias após administração intramamária. Distúrbios gastrintestinais (náuseas, vômito, diarreia, cólica intestinal) ocorrem na maioria dos animais que recebem estes antibióticos, sendo bastante sérios em coelhos e equinos; nesta última espécie animal foram relatados até mesmo óbitos. A diarreia observada é consequência da atuação do antibiótico na flora intestinal, rompendo assim o equilíbrio e permitindo a proliferação de cepas de microrganismos resistentes ao antibiótico, ou ainda devido ao efeito estimulante direto da eritromicina na musculatura lisa intestinal, atuando como agonista do receptor da motilina. A administração oral de eritromicina não é recomendada também para ruminantes devido a sua reduzida absorção e a promoção de grave diarreia. Em cães e gatos a eritromicina causa poucos efeitos adversos, tendo sido relatado vômito, particularmente, em cães.

Embora a eritromicina possa causar diarreia grave em equinos, é indicada, associada à rifampicina, para o tratamento da pneumonia causada por *Rhodococcus equi* em potros.

Como a eritromicina é um inibidor das enzimas microssomais hepáticas, pode reduzir a biotransformação de substâncias que usam essa mesma via metabólica, como teofilina, ciclosporina, digoxina e varfarina. Na presença da eritromicina, a concentração plasmática desses medicamentos pode aumentar, potencializando os efeitos farmacológicos e tóxicos.

Posologia e especialidades farmacêuticas

O Quadro 39.1 apresenta alguns macrolídios e suas respectivas posologias e especialidades farmacêuticas.

LINCOSAMIDAS

As lincosamidas (também denominadas de lincomicinas e lincocinamidas) são monoglicosídios ligados a um aminoácido. Embora tenham estrutura química diferente daquela dos macrolídios, as lincosamidas apresentam espectro antimicrobiano e mecanismo de ação semelhante a estes. Os principais representantes desse grupo são a lincomicina e a clindamicina (Figura 39.3). Além destes, recentemente foi introduzida no comércio a pirlimicina, de uso intramamário em bovinos, e a mirincamicina, desenvolvida para uso na espécie humana. A lincomicina é usada também como aditivo em animais de produção (ver *Capítulo 51*).

QUADRO 39.1 Macrolídios: posologia e especialidades farmacêuticas.

Macrolídio	Espécie	Posologia	Especialidades farmacêuticas
Eritromicina	Cão e gato	10 a 20 mg/kg, 8 a 12 h, VO	Eritrex®,H Ilosone®,H Pantomicina*H
	Ruminante	2,2 a 8,8 mg/kg, 24 h, IM	

	Equino	25 mg/kg, 6 a 8 h, VO	
	Suíno	2 a 20 mg/kg, 12 a 24 h, IM	
Tilosina	Cão e gato	10 a 20 mg/kg, 12 h, VO	Afilosina®V
	Ruminante	20 mg/kg, 24 h, IM	
	Suíno	9 mg/kg, 12 a 24 h, IM	
Espiramicina	Cão e gato	23 mg/kg, 24 h, VO	Rovamicina®,H Spiraphar®,*V Stomogyl®*V
	Ruminante	20 mg/kg, 24 h, IM	
Azitromicina	Cão	10 mg/kg, 24 h, VO	Zitromax®,H Azitrax®,H Azimix®,H Clindal AZ®,H Aziplus®,V Zitrex®V
	Gato	5 mg/kg, 24 h, VO	
	Equino	10 mg/kg, 24 a 48 h, VO	
Claritromicina	Cão e gato	5 a 10 mg/kg, 12 h, VO	Claritromicina®,H Klaricid®H
	Equino	7,5 mg/kg, 12 h, VO	
Tilmicosina	Ruminante	10 mg/kg, dose única, SC	Micotil 300®V
	Suíno	200 a 400 g/ton de ração	
Tulatromicina	Ruminante	2,5 mg/kg, dose única, SC	Draxxin®V
	Suíno	2,5 mg/kg, dose única, SC	

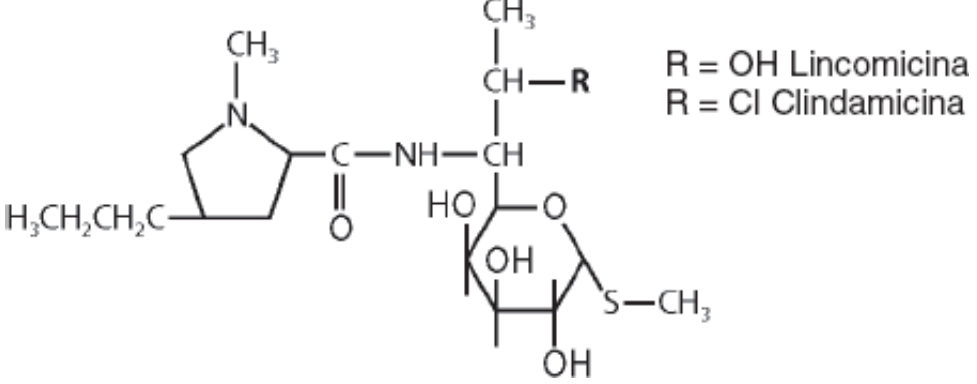
IM: via intramuscular; SC: via subcutânea; VO: via oral. HLinha humana. VLinha veterinária. *Associação.

A lincomicina foi isolada de culturas de *Streptomyces lincolnensis*, em 1955, vindo a ser usada em terapêutica somente em 1962. A clindamicina é um derivado semissintético, obtido em 1966, que possui espectro de ação antimicrobiano um pouco maior que o da lincomicina e é melhor absorvida quando administrada por via oral.

Mecanismo de ação

As lincosamidas inibem a síntese proteica da célula bacteriana ao se ligar na subunidade 50 S do ribossomo, da mesma forma que fazem os macrolídios (Figura 39.2).

As lincosamidas são antibióticos bacteriostáticos; podem ser bactericidas em altas concentrações. A ação bactericida é tempo-dependente e o parâmetro que melhor exprime sua eficácia antimicrobiana é a relação área sob a curva e concentração inibitória mínima (ASC/CIM).



■ **Figura 39.3** Estrutura química das lincosamidas: lincomicina e clindamicina.

Espectro de ação

As lincosamidas, de modo geral, têm espectro de ação semelhante ao dos macrolídios. A clindamicina difere dos macrolídios e da lincomicina por sua maior atividade contra bactérias anaeróbicas, incluindo anaeróbicos gram-negativos como *Bacteroides* spp.

A associação de lincosamidas com espectinomicina (aminoglicosídio) parece aumentar a atividade contra micoplasmas *in vitro*. A associação de clindamicina com aminoglicosídio ou fluorquinolona aparentemente tem efeito aditivo ou sinérgico *in vitro* contra várias bactérias, e a combinação com macrolídios ou com cloranfenicol tem efeito antagônico *in vitro*.

Resistência bacteriana

Os microrganismos podem desenvolver resistência apenas às lincosamidas, porém é mais comum a resistência cruzada entre lincosamidas, macrolídios e estreptograminas. A resistência ocorre devido à metilação de resíduos de adenina no RNA 23 S da subunidade 50 S do ribossomo (a subunidade 50 S do ribossomo é constituída de proteínas e dos RNA 5 S e 23 S), impedindo a ligação do antibiótico ao sítio de ação.

Características farmacocinéticas

As lincosamidas são antibióticos de caráter básico, com valores de pKa em torno de 7,6; são bastante lipossolúveis e, consequentemente, apresentam grande volume de distribuição (Vd entre 1 e 1,4 ℓ/kg). A clindamicina, quando administrada por via oral, tem maior absorção no trato gastrintestinal do que a lincomicina. As lincosamidas sofrem biotransformação hepática, sendo a bile a principal via de eliminação; cerca de 20% são eliminados de forma intacta pela urina.

Devido ao caráter básico, as lincosamidas podem ser captadas por tecidos que apresentem o pH mais baixo do que o plasma, como o úbere e a próstata. A grande ligação com proteínas plasmáticas e a eliminação relativamente rápida impedem que esses antibióticos alcancem concentrações terapêuticas no líquido cerebroespinal.

Toxicidade e efeitos adversos

O efeito tóxico mais importante das lincosamidas refere-se à capacidade de elas produzirem diarreia grave, podendo ser fatal, em seres humanos, equinos, coelhos (além de cobaias e hamsters) e outros herbívoros. Em equinos, a administração parenteral ou oral de lincosamidas causa colite hemorrágica e diarreia, conduzindo ao óbito; isto se deve à proliferação no cólon de cepas de *Clostridia* resistentes às lincosamidas. Em cães e gatos, as lincosamidas são pouco tóxicas, ocorrendo raramente vômitos e diarreia.

As lincosamidas causam bloqueio neuromuscular e efeitos depressores cardíacos, não devendo ser administradas com agentes anestésicos e rapidamente por via intravenosa. A injeção intramuscular de clindamicina causa dor local.

Posologia e especialidades farmacêuticas

O Quadro 39.2 apresenta as lincosamidas e suas respectivas posologias e especialidades farmacêuticas. Há também disponível para uso veterinário a associação lincomicina-espectinomicina (Linco-Spectin®) na proporção 1:2 indicada para o tratamento de infecções respiratórias causadas por bactérias gram-positivas e gram-negativas.

PLEUROMUTILINAS

A tiamulina (Figura 39.4) e a valnemulina são derivados semissintéticos do antibiótico diterpeno pleuromutilina, o qual é produzido pelo fungo *Clitopilus passeckerianus*. As pleuromutilinas são ativas principalmente contra bactérias gram-positivas e apresentam atividade moderada contra alguns bacilos gram-negativos e *Mycoplasma*. Esses antibióticos são empregados exclusivamente em Medicina Veterinária, principalmente em suínos.

Mecanismo de ação

As pleuromutilinas inibem a síntese proteica da bactéria ao se ligar à subunidade 50 S do ribossomo. Tanto a tiamulina como a valnemulina inibem a enzima peptidil transferase, interferindo na translocação, o que leva à formação do polipeptídio de acordo com o programa contido no RNA mensageiro.

As pleuromutilinas podem competir com os macrolídios e as lincosamidas pelo sítio de ligação no ribossomo.

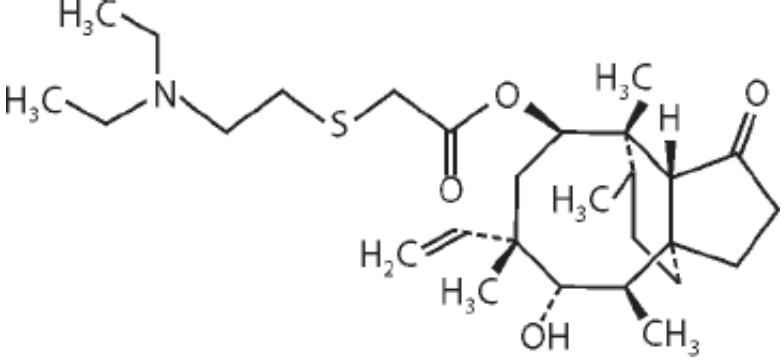
Espectro de ação

A tiamulina e a valnemulina têm importante atividade contra bactérias anaeróbicas (*Fusobacterium necrophorum*, *Brachyspira hyodysenteriae*) e *Mycoplasma*; são ativas contra algumas bactérias gram-positivas aeróbicas como *Staphylococcus* spp., *Arcanobacterium pyogenes* e alguns estreptococos. A tiamulina é inativa contra Enterobacteriaceae. A valnemulina é cerca de duas vezes mais ativa que a tiamulina contra bactérias e trinta vezes mais ativa contra micoplasma suíno *in vitro*.

QUADRO 39.2 Lincosamidas: posologia e especialidades farmacêuticas.

Lincosamida	Espécie	Posologia	Especialidades farmacêuticas
Lincomicina	Cão e gato	10 a 20 mg/kg, 12 a 24 h, VO, IM, IV	Frademicina®,H Farmicina®,H Lincoflan®,H
	Ruminante	5 a 10 mg/kg, 12 a 24 h, IM	Linco-Spectin®,*V Lincomix®V
	Suíno	10 mg/kg, 24 h, IM	
Clindamicina	Cão e gato	5 a 11 mg/kg, 12 a 24 h, VO, SC, IM, IV	Dalacin®,H Clindacin®,H Clindarix®,H Antirobe®V
Pirlimicina	Bovino	Via intramamária	Pirsue®V

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea; VO: via oral. HLinha humana. VLinha veterinária. *Associação.



■ **Figura 39.4** Estrutura química da tiamulina, antibiótico do grupo das pleuromutilinas.

Resistência bacteriana

Pode haver resistência cruzada das pleuromutilinas com os macrolídios e as lincosamidas, pois esses antibióticos também se ligam na subunidade 50 S do ribossomo, e também resistência moderada à espectinomicina (aminoglicosídio) e ao cloranfenicol.

Características farmacocinéticas

Há poucas informações sobre as características farmacocinéticas das pleuromitilinas.

A tiamulina é uma base orgânica fraca, lipofílica, com pKa de 7,6. Esse antibiótico é bem absorvido após a administração oral em monogástricos, mas pode ser inativado pela microbiota do rúmen quando administrado por essa via em ruminantes; em bezerro (bovino pré-ruminante) é rapidamente absorvido. Em suínos, a administração da tiamulina na ração reduz sua absorção e, consequentemente, a sua concentração sérica. Já a biodisponibilidade da valnemulina em suínos excede 90% quando administrada na ração.

A tiamulina penetra no interior das células e também pode ser encontrada no leite de vacas com mastite em concentração 1,2 vez superior àquela do pico plasmático após a administração por via intramuscular em bovinos. As concentrações de tiamulina nos pulmões, no fígado e nos rins de bovinos 1 h após a administração intravenosa é 4 a 7 vezes superiores àquelas do plasma.

Em cães, a meia-vida da tiamulina após a administração intramuscular é de 4,7 h e as concentrações plasmáticas são superiores e mantidas por um período de tempo maior, quando comparada com a administração por via subcutânea.

Toxicidade e efeitos adversos

A tiamulina e a valnemulina não devem ser associadas aos ionóforos, como a monensina, a nasarina e a salinomicina, pois podem causar redução grave do crescimento, ataxia, paralisia e morte, de maneira dose-dependente. Esses efeitos estão associados à potente atividade inibidora induzida pela tiamulina no citocromo P-450 no fígado. Os suínos e aves não devem receber o ionóforo por pelo menos 5 dias antes ou após o tratamento com pleuromutilinas.

Em equinos as pleuromutilinas não devem ser administradas por causa do potencial risco de causar desequilíbrio na microflora colônica e da predisposição a enterocolites.

A injeção intramuscular de algumas preparações de tiamulina pode causar irritação local. Foi relatado que a administração de tiamulina por via intravenosa em bovino causou neurotoxicidade e morte.

Posologia e especialidades farmacêuticas

O Quadro 39.3 apresenta as pleuromutilinas com as respectivas posologias e especialidades farmacêuticas.

QUADRO 39.3 Pleuromutilinas: posologia e especialidades farmacêuticas.

Pleuromutilina	Espécie	Posologia	Especialidades farmacêuticas

Tiamulina	Suíno	10 a 15 mg/kg, 24 h, IM	Denagard®V
		8 a 23 mg/kg, 24 h, VO – ração	
	Ruminante	20 mg/kg, 24 h, IM	
Valnemulina	Suíno	1,5 a 4 mg/kg, 24 h, VO – ração	Econor®V

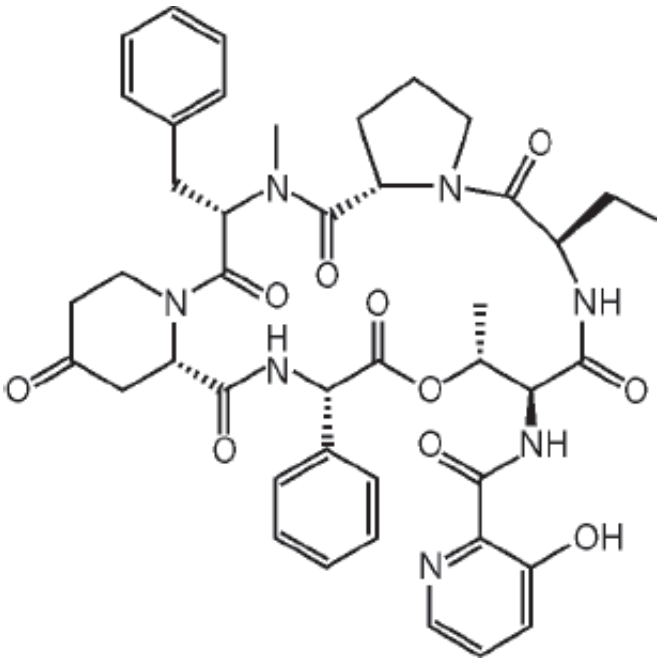
IM: via intramuscular; VO: via oral. VLinha veterinária.

ESTREPTOGRAMINAS

As estreptograminas (ou sinergistinas) constituem um grupo de antibióticos formados por uma mistura de duas classes de componentes quimicamente distintos, designados estreptograminas A (macrolactonas) e B (hexadepsipeptídios). Há estreptograminas naturais (virginiamicina, pristinamicina), produzidas como metabólitos secundários por *Streptomyces* spp., e as semissintéticas (quinupristina/dalfopristina).

A virginiamicina (Stafac 500® – produto veterinário), desenvolvida para uso como aditivo melhorador do desempenho zootécnico, é uma combinação da pristinamicina IIA (virginiamicina M1) e virginiamicina S1 (Figura 39.5). A pristinamicina e a quinupristina/dalfopristina (Synercid® – nome comercial de medicamento da linha humana) foram desenvolvidas para uso clínico na espécie humana. Esta última é uma estreptogramina semissintética injetável, resultante da mistura de quinupristina e dalfopristina (na proporção 30:70), que, por sua vez, são derivados semissintéticos de pristinamicina IA (estreptogramina B) e pristinamicina IIA (estreptogramina A).

As estreptograminas inibem a síntese proteica bacteriana devido a sua ligação irreversível à subunidade 50S do ribossomo. As estreptograminas do grupo A e aquelas do grupo B se ligam a sítios distintos da subunidade 50S do ribossomo; as primeiras induzem mudança conformacional que aumenta a afinidade do ribossomo pelas estreptograminas do grupo B. Isoladamente, cada componente apresenta moderada atividade bacteriostática, mas a combinação mostra efeito sinérgico bactericida. Essa atividade sinérgica tende a reduzir o aparecimento de resistência bacteriana.



■ **Figura 39.5** Estrutura química da virginiamicina S1 do grupo das estreptograminas.

A resistência às estreptograminas pode ser cromossômica ou mediada por plasmídios; a primeira é mais comum para as estreptograminas B e está relacionada com a produção de metilases ribossômicas codificadas por um gene; essa resistência resulta na diminuição da ligação da estreptogramina B com o ribossomo

bacteriano. A resistência à estreptogramina A é geralmente causada por genes que codificam acetiltransferases ou genes que codificam bombas de efluxo.

A virginiamicina é ativa principalmente contra bactérias gram-positivas aeróbicas e aneróbicas (p. ex., *Clostridium perfringens*). Há poucos dados disponíveis sobre as propriedades farmacocinéticas desse antibiótico em animais. É usada em alguns países como melhorador do desempenho zootécnico para aves e suínos, na proporção de 5 a 20 ppm, porém esse uso da virginiamicina foi banido da União Europeia, em 1999, devido ao isolamento de enterococos resistentes.

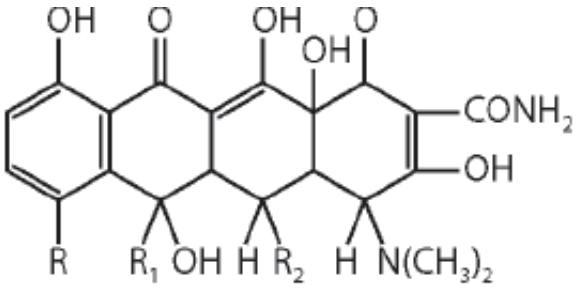
TETRACICLINAS

As tetraciclinas são antibióticos produzidos por diversas espécies de *Streptomyces* e algumas são semissintéticas. As tetraciclinas são assim denominadas por causa da sua estrutura química, formada por quatro anéis (Figura 39.6).

A primeira tetraciclina foi usada clinicamente em 1948 e recebeu inicialmente o nome de aureomicina devido à coloração dourada do fungo produtor; mais tarde foi denominada de clortetraciclina. A segunda tetraciclina descoberta foi a terramicina (alusão feita ao estudo de microrganismos produtores de antibióticos em amostras de solo provenientes de várias partes do mundo), em 1950, e posteriormente denominada oxitetraciclina. A elucidação da estrutura química básica destes antibióticos permitiu confirmar as semelhanças entre eles e a obtenção da tetraciclina, em 1953. A partir daí iniciou-se a procura de derivados semissintéticos, os quais não apresentam diferenças significativas no espectro de ação, porém, de modo geral, apresentam melhores características farmacodinâmicas e menor toxicidade. Os seguintes derivados, então, surgiram: demeclocilina (1957), rolitetraciclina (1958), metaciclina e limeciclina (1961), doxiciclina (1962), minociclina e lauraciclina (1966).

Mecanismo de ação

As tetraciclinas são antibióticos bacteriostáticos que inibem a síntese proteica dos microrganismos sensíveis, ligando-se aos ribossomos. Estes antibióticos, após penetrarem no interior da bactéria por um processo mediado por carreador, ligam-se reversivelmente à subunidade 30 S do ribossomo do microrganismo, impedindo que o RNA-transportador (RNAt) se fixe ao ribossomo e, com isto, a síntese proteica é inibida (ver Figura 39.2). Embora as tetraciclinas tenham maior afinidade pela subunidade 30 S do ribossomo microbiano, podem ligar-se também à subunidade 40 S do ribossomo dos animais superiores, explicando algumas reações adversas decorrentes do seu uso terapêutico, como veremos adiante.



	R	R_1	R_2
Tetraciclina	–H	$=CH_3$	–H
Clortetraciclina	–Cl	$=CH_3$	–H
Oxitetraciclina	–H	$=CH_3$	–H
Metaciclina	–H	$=CH_2$	–H
Doxiciclina	–H	$=CH_3$	–H
Minociclina	$-N(CH_2)_2$	–H	–H

■ **Figura 39.6** Estrutura química das tetraciclinas.

Espectro de ação

São classificadas como antibióticos de amplo espectro de ação antimicrobiana. As tetraciclinas atuam em bactérias gram-positivas e gram-negativas, incluindo micoplasmas, *Ehrlichia*/anaplasma, clamídias, riquétsias, e até em alguns protozoários parasitas como *Plasmodium falciparum, Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Leishmania major*, *Trichomonas* spp. e *Toxoplasma gondii*. Doxiciclina e minociclina, de modo geral, são mais ativas contra *Staphylococcus aureus* que a tetraciclina.

Resistência bacteriana

A resistência adquirida às tetraciclinas é comum entre as bactérias e *Mycoplasma*, fato que reduziu sua utilização terapêutica. Por outro lado, é rara a resistência para os patógenos intracelulares, como *Clamydia*, *Chlamydophila*, *Ehrlichia* e *Anaplasma*.

A resistência às tetraciclinas pode ser mediada por três mecanismos: efluxo das tetraciclinas por mecanismo dependente de energia, o que reduz sua concentração no interior do microrganismo; proteção ribossômica, na qual as tetraciclinas não se ligam mais ao ribossomo bacteriano; e modificação química necessitando de oxigênio, NADPH e catálise por enzimas. Os dois primeiros mecanismos são os mais comuns.

Características farmacocinéticas

As tetraciclinas podem ser administradas tanto por via oral, sendo absorvidas no sistema digestório, como por vias parenterais. A injeção intramuscular provoca dor local.

A presença de alimentos no sistema digestório pode prejudicar a absorção das tetraciclinas administradas por via oral, com exceção da minociclina e da doxiciclina. As tetraciclinas formam quelatos insolúveis com o cálcio, o magnésio, o zinco, o ferro e o alumínio. A presença de leite e derivados, as preparações vitamínicas, os antiácidos e os catárticos podem reduzir a absorção das tetraciclinas. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas cerca de 1 a 3 h após a administração oral.

A distribuição pode variar com a lipossolubilidade das diferentes tetraciclinas; a doxiciclina e a minociclina são mais lipossolúveis do que a tetraciclina e a oxitetraciclina, e, por isso, penetram nos tecidos com mais facilidade. As tetraciclinas penetram em vários tecidos e líquidos corpóreos, exceto o líquido cefalorraquidiano. Esses antibióticos atravessam a barreira placentária e atingem o feto; são secretadas no leite, no qual alcançam concentrações próximas daquelas do plasma.

Todas as tetraciclinas, exceto a minociclina e a doxiciclina, são excretadas na sua forma ativa pela urina ou, em menor proporção, pela bile (sofrem o ciclo êntero-hepático). A filtração glomerular é o processo responsável pelo mecanismo de excreção renal destes antibióticos. A minociclina parece ser parcialmente biotransformada no organismo e eliminada pelos rins e fezes. A eliminação da doxiciclina não envolve a excreção renal, o que permite que seja empregada em infecções sistêmicas em cães e gatos com insuficiência renal.

As tetraciclinas são antimicrobianos tempo-dependentes.

Em relação às interações medicamentosas, a absorção das tetraciclinas é reduzida na presença de antiácidos contendo alumínio, cálcio ou magnésio, por preparações contendo ferro e sais de bismuto. Por outro lado, há sinergismo entre tetraciclinas e tilosina contra *Pasteurella* e a associação com polimixinas pode resultar em efeitos sinérgicos pelo fato de facilitar a sua entrada no interior da célula bacteriana. Efeito sinérgico foi também observado com a associação doxiciclina com rifampicina ou com estreptomicina no tratamento da brucelose.

Toxicidade e efeitos adversos

As tetraciclinas causam irritação tecidual. Este efeito pode provocar manifestações gastrintestinais (náuseas, vômito, diarreia), quando administradas por via oral e, quando administradas por vias intramuscular ou subcutânea, dor no local da injeção. Distúrbios da microbiota intestinal podem ocorrer mesmo quando as

tetraciclinas são administradas por vias parenterais, uma vez que podem ser eliminadas pelas fezes. Devido à capacidade que as tetraciclinas têm em ligar-se com o cálcio, podem provocar efeitos cardiovasculares (arritmias), além da deposição no tecido ósseo e dentes. Por causa destes últimos efeitos deve-se evitar a administração de tetraciclinas em animais jovens ou em fase de crescimento, ou mesmo em fêmeas prenhes, uma vez que estes antibióticos atravessam a barreira placentária, podendo produzir deformidades ósseas no feto. As tetraciclinas podem também causar efeitos tóxicos em células hepáticas (infiltração gordurosa) e renais (necrose em túbulos proximais). Dano em túbulos renais pode também ser causado pela administração de tetraciclinas com prazo de validade vencido, quando se formam produtos de degradação que são tóxicos.

Em equinos, relata-se com frequência a interferência na microbiota intestinal, permitindo a superinfecção por *Salmonella* resistente a estes antibióticos; este efeito pode conduzir a grave diarreia, podendo levar a óbito.

Posologia e especialidades farmacêuticas

O Quadro 39.4 apresenta a posologia e as especialidades farmacêuticas de algumas tetraciclinas. Há também inúmeras especialidades farmacêuticas contendo tetraciclinas para uso local, na forma de cremes, pomadas e soluções para uso otológico, oftalmológico e para o tratamento de mastite.

ANFENICÓIS

Fazem parte desse grupo o cloranfenicol, o tianfenicol e o florfenicol. O cloranfenicol (descoberto em 1947), produzido pelo *Streptomyces venezuelae*, também pode, atualmente, ser obtido por síntese laboratorial. O tianfenicol e o florfenicol são análogos do cloranfenicol, diferindo deste pela presença de um grupo metilssulfônico no anel benzênico, enquanto o cloranfenicol apresenta um grupo nitroso (Figura 39.7). A presença desse grupo nitroso está associada à anemia aplástica em seres humanos. O cloranfenicol e o tianfenicol têm espectro de atividade antimicrobiana semelhante, e o florfenicol tem espectro maior.

Mecanismo de ação

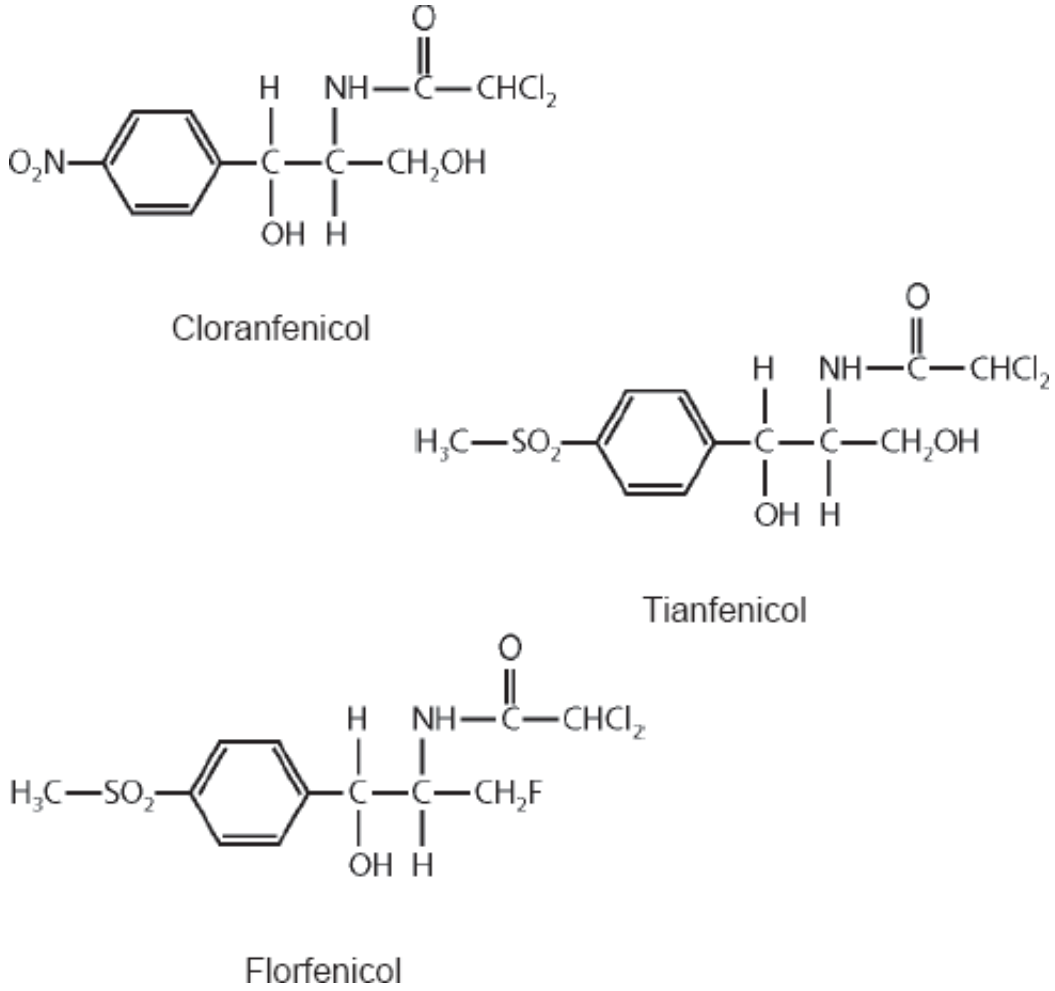
Os anfenicóis inibem a síntese proteica dos microrganismos sensíveis, ligando-se irreversivelmente à subunidade 50 S do ribossomo bacteriano e, deste modo, interferem na formação do peptídio pelo bloqueio da enzina peptidiltransferase, impedindo o alongamento da cadeia polipeptídica (Figura 39.2). São antibióticos bacteriostáticos. Estes antibióticos inibem também a síntese proteica mitocondrial das células da medula óssea dos mamíferos de maneira dose-dependente.

QUADRO 39.4 Tetraciclinas: posologia e especialidades farmacêuticas.

Tetraciclinas	Espécie	Posologia	Especialidades farmacêuticas
Clortetraciclina	Cão e gato	20 mg/kg, 8 h, VO	Auropac®V
Oxitetraciclina	Cão e gato	20 mg/kg, 8 h, VO 10 mg/kg, 12 h, IV (lento)	Terramicina®H
	Cavalo	5 mg/kg, 12 h, IV (lento)	
	Ruminante	10 mg/kg, 12 a 24 h, IM, IV (lento) Longa ação: 20 mg/kg, 48 h, IM	Anfomicina®,V Cyamicina®,V Isavet®,V Oxitetra LA®,V Tenaline LA®,V Terralon LA®V
	Suíno	10 a 20 mg/kg, 12 a 24 h, IM; Longa ação: 20 mg/kg, 48 h, IM	
Tetraciclina	Ruminante	10 mg/kg, 12 a 24 h, IM, IV (lento)	Solutetra®,V Talcin®,V Tetrabion®V

		Longa ação: 20 mg/kg, 48 h, IM	
	Suíno	10 a 20 mg/kg, 12 a 24 h, IM; Longa ação: 20 mg/kg, 48 h, IM	
Doxiciclina	Cão e gato	5 a 10 mg/kg, 12 h, VO, IV (lento)	Vibramicina®,[H] Doxifin®,[V] Doxigran®[V]
	Cavalo	10 mg/kg, 12 h, VO	
	Suíno	10 mg/kg, 12 h, VO	
Minociclina	Cão e gato	5 a 10 mg/kg, 12 h, VO, IV (lento)	Minomax®[H]

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; VO: via oral. [H]Linha humana; [V]Linha veterinária.



■ **Figura 39.7** Estrutura química dos anfenicóis: cloranfenicol, tianfenicol e florfenicol.

Espectro de ação

Os anfenicóis são considerados antibióticos de amplo espectro de ação, atuando em bactérias gram-positivas, gram-negativas, riquétsias, espiroquetas e micoplasma. De modo geral, o tianfenicol é uma a duas vezes menos ativo quando comparado ao cloranfenicol, enquanto o florfenicol é levemente menos ativo que o cloranfenicol.

Resistência bacteriana

O mecanismo de resistência bacteriana ao cloranfenicol mais frequentemente encontrado é a inativação do antibiótico devido à acetilação promovida pela enzima cloranfenicol-acetiltransferase; a acetilação dos grupos hidroxila do cloranfenicol impedem que ele se ligue à subunidade 50 S do ribossomo. Foram descritos também

outros mecanismos de resistência, como sistemas de efluxo, inativação de fosfotransferases e mutação de sítios-alvo ou barreiras de permeabilidade.

A presença de um átomo de flúor na molécula do florfenicol impede a acetilação provocada pela enzima, tornando cepas bacterianas resistentes ao cloranfenicol e ao tianfenicol sensíveis ao florfenicol. Há resistência cruzada entre o cloranfenicol e outros antibióticos, como os macrolídios e lincosaminas.

Características farmacocinéticas

Em animais monogástricos o cloranfenicol é bem absorvido no sistema digestório; em ruminantes é destruído pela microbiota ruminal. Liga-se às proteínas plasmáticas (cerca de 30 a 45%) e distribui-se relativamente bem por todos os tecidos (é lipofílico), atravessando inclusive a barreira placentária. O cloranfenicol se difunde bem no leite e nos líquidos pleural e ascítico.

O cloranfenicol é biotransformado no fígado, sendo eliminado conjugado com o ácido glicurônico. Isto faz com que apresente meia-vida diferente nas várias espécies animais. Assim, em equinos é de 1 h e de 5 a 6 h em gatos. Parte do cloranfenicol pode ser excretada de forma intacta pela urina, pela filtração glomerular, sendo 10% em cães, 20% em gatos e quase ausente em herbívoros. Os metabólitos inativos são eliminados principalmente pela urina e pequena parte através da bile.

Em animais recém-nascidos, a meia-vida do cloranfenicol é maior, devido à deficiência da conjugação com ácido glicurônico. Durante o período perinatal, a taxa de conjugação com o ácido glicurônico aumenta com a idade. Assim, por exemplo, bezerros, quando atingem 10 a 12 semanas de idade, têm taxa igual àquela de bovinos adultos; potros com 1 semana de vida já atingem níveis semelhantes aos do adulto.

Em relação às interações medicamentosas, foi observado antagonismo entre cloranfenicol e penicilina G no tratamento de meningite e endocardite em seres humanos. A associação de cloranfenicol com fluorquinolonas também não é recomendada, uma vez que a inibição proteica induzida pelo cloranfenicol interfere na produção de autolisinas necessárias para lise celular após a fluorquinolona interromper o superenrolamento do DNA. Deve ser salientado também que o cloranfenicol age no mesmo sítio do ribossomo que os macrolídios.

Toxicidade e efeitos adversos

Um dos efeitos tóxicos mais graves observados na espécie humana com o uso de cloranfenicol é a anemia aplástica; admite-se que representa uma reação idiossincrásica, não dose-dependente, de mecanismo desconhecido. Alguns acreditam que a anemia aplástica esteja relacionada com a estrutura química do cloranfenicol, já que este efeito não ocorre com os seus análogos, tianfenicol e florfenicol. Na União Europeia, EUA, Canadá, Brasil e em outros países, o uso de cloranfenicol é proibido em animais utilizados para consumo humano, devido ao risco da ocorrência de anemia aplásica em seres humanos que vierem a consumir alimentos com resíduo deste antibiótico.

O outro efeito tóxico do cloranfenicol descrito na espécie humana é a síndrome cinzenta do recém-nascido, causada pela deficiência de conjugação do antibiótico com o ácido glicurônico.

A depressão da medula óssea, ocasionando anemia hipoplástica e redução da síntese de anticorpos, são efeitos adversos relacionados com a dose e a duração do tratamento, sendo os gatos mais sensíveis que os cães. A suspensão do tratamento faz com estes sinais desapareçam. Manifestações digestivas, como vômito e diarreias, são ocasionalmente descritas em cães e gatos, bem como reações alérgicas.

Posologia e especialidades farmacêuticas

O Quadro 39.5 apresenta a posologia dos anfenicóis para uso sistêmico em diferentes espécies animais; há também especialidades farmacêuticas de uso local, na forma de cremes, pomadas e soluções para uso otológico e oftalmológico.

QUADRO 39.5 Cloranfenicol e derivados: posologia e especialidades farmacêuticas.

Antibiótico	Espécie	Posologia	Especialidades farmacêuticas

Cloranfenicol*	Cão e gato	Base, palmitato: 50 mg/kg, 12 h, VO Succinato de sódio: 25 a 50 mg/kg, 8 a 12 h, IV, IM, SC	Arifenicol®,[H] Quemicetina[H]
	Cavalos	Base, palmitato: 25 a 50 mg/kg, 6 a 8 h, VO Succinato de sódio: 30 a 50 mg/kg, 6 h, IM	
Tianfenicol	Bovino	10 a 20 mg/kg, 24 h, IM	Thiam vet®[V]
	Suíno	10 a 20 mg/kg, 24 h, IM 50 a 200 ppm na ração	
Florfenicol	Bovino	20 mg/kg, 48 h, IM	Floroxin®,[V] Florthal®,[V] Maxilor®,[V] Nuflor®,[V]

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea; VO: via oral. [H]Linha humana. [V]Linha veterinária. *Uso proibido em animais produtores de alimento.

BIBLIOGRAFIA

Abramowiez, M. Oral erythromycins. *Med Lett Drugs Ther.,* v. 27, p. 1, 1985.

Aitken, I.A.; Morgan, J.H.; Dalziel, R.; Burch, D.G.S.; Ripley, P.H. Comparative *in vitro* activity of valnemulin against porcine bacterial pathogens. *Veterinary Record*, v. 144, n. 5, p. 128, 1999.

Allen, D.G.; Pringle, J.K.; Smith, D.A. *Handbook of veterinary drugs*. 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.

Amato Neto, V.; Levi, G.C.; Lopes, H.V.; Mendonça, J.S.; Baldy, J.L.S. *Antibióticos na prática médica.* 3. ed. São Paulo: Sarvier; 1985. 209 p.

Ball, H.J.; Mccaughey, W.J. Use of tiamulin in the elimination of ureaplasmas from sheep. *Brit Vet J.*, v. 142, p. 258, 1986.

Beyer, D; Pepper, K. The streptogramin antibiotics: up-date on their mechanism of action. *Expert Opinion on Investigational Drugs,* v. 7, p. 591-599, 1998.

Braden, T.D.; Johnson, C.A.; Wakenell, H.P. Efficacy of clindamycin in treatment of *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.,* v. 192, p. 1721, 1988.

Cannon, M. *et al*. A comparative study on the inhibitory actions of chloramphenicol, thiamphenicol, and some fluorinated anlogs. *J Antimicrob Chem*., v. 26, p. 307-317, 1990.

Carbon, C. Pharmacodymamics of macrolides, azalides and streptogramins: effects on extracellular pathogens. *Clinical Infectious Diseases*, v. 27, p. 28-32, 1998.

Cox, L.A. Potential human health benefits of antibiotics used in food animals: a case study of virginiamycin. *Environment International*, v. 31, p. 549-563, 2005.

Dowling, P.M. Chloranfenicol, thiamphenicol, and florfenicol. In: Giguère, S; Prescott, J.F.; Baggot, J.D.; Walker, R.D.; Dowluin, P.M. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. 4. ed. Ames, Blackwell; 2006. p. 241-248.

França, S.A.; Guedes, R.M.C. Antimicrobianos para o controle da enteropatia proliferativa suína. *Ciência Rural, Santa Maria*, v. 38, n. 1, p. 288-296, 2008.

Garcés-Narro, C.; Barragán, J. I.; Soler, M. D.; Mateos, M.; López-Mendoza, M. C.; Homedes, J. Efficacy of low-dose tylvalosin for the control of clostridiosis in broilers and its effect on productive parameters. *Poultry Science*, v. 92, n. 4, p. 975-978, 2013.

Giguère, S. Lincosamides, pleuromutilins, and streptogramins. In: Giguère, S; Prescott, J.F.; Baggot, J.D.; Walker, R.D.; Dowluin, P.M. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. 4. ed. Ames, Blackwell; 2006. p. 179-190.

Giguère, S. Tetracyclines and glycylcyclines. In: Giguère, S; Prescott, J.F.; Baggot, J.D.; Walker, R.D.; Dowluin, P.M. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. 4. ed. Ames, Blackwell; 2006. p. 231-240.

Giguère, S.; Huang, R.; Malinski, T.J.; Dorr, P.M.; Ronald K. Tessman, R.K.; Somerville, B.A. Disposition of gamithromycin in plasma, pulmonary epithelial lining fluid, bronchoalveolar cells, and lung tissue in cattle. *American Journal of Veterinary Research*, v. 72, n. 3, p. 326-330, 2011.

Giguère, S; Stephanie, J.; Roberts, G.D.; Hernandez, J.; Long, M.T.; Ellis, C. Retrospective comparison of azithromycin,

clarithromycin, and erythromycin for the treatment of foals with *Rhodococcus equi* pneumonia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 18, p. 568-573, 2004.

Hirsh, D.C.; Jang, S.S. Antimicrobic susceptibility of bacterial pathogens from horses. *Vet Clin North Am.,* v. 3, p. 181, 1987.

Hunter, R.P.; Lynch, M.J.; Ericson, J.F.; Millas, W.J.; Fletcher, A.M.; Ryan, N.I *et al*. Pharmacokinetics, oral bioavailability and tissue distribution of azithromycin in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 18, p. 38-46, 1995.

Kilaru, S.; Collins, C.M.; Hartley, A.J.; Bailey, A.M.; Foster, G.D. Establishing molecular tools for genetic manipulation of the pleuromutilin-producing fungus *Clitopilus passeckerianus. Applied and Environmental Microbiology, v.* 75, n. 22, p. 7196-7204, 2009.

Laber, G. Investigation of pharmacokinetic parameters of tiamulin after intramuscular and subcutaneous administration in normal dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 11, n. 1, p. 45-49, 1988.

Lina, G.; Quaglia, A.; Reverdy, M.E.; Leclercq, R.; Vandenesch, F.; Etienne, J. Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides and streptogramins among staphylococci. *Antimicrobial Agents Chemotherapy,* v. 43, p. 1062-1066, 1999.

Lobell, R.D. *et al*. Pharmacokinetics of florfenicol following intravenous and intramuscular doses to cattle. *J Vet pharmacol Therap.*, v. 17, p. 253-258, 1994.

Long, K.S.; Hansen, L.H.; Jakobsen, L.; Vester, B. Interaction of pleuromutilin derivatives with the ribosomal peptidyl transferase center. *Antimicrobial agents and chemotherapy,* v. 50, n. 4, p. 1458-1462, 2006.

Miller, D.J.S.; O'connor, J.J.; Roberts, N.L. Tiamulin/salinomycin interactions in pigs. *Veterinary Record*, v. 118, n. 3, p. 73-75, 1986.

Page, S.W. Chloramphenicol 3. Clinical pharmacology of systemic use in horse. *Austral Vet J.*, v. 68, p. 5, 1991.

Papick, M.G.; Riviere, J.E. Chloramphenicol and derivatives, macrolides, lincosamides, and miscellaneous antimicrobials. In: Riviere, J.E; Papick, M.G. *Veterinary pharmacology & therapeutics*. 9. ed. Ames, Wiley-Blackwell; 2009. p. 945-981.

Papick, M.G.; Riviere, J.E. Tetracycline antibiotics. In: Riviere, J.E; Papick, M.G. *Veterinary pharmacology & therapeutics*. 9. ed. Ames, Wiley-Blackwell; 2009. p. 895-913.

Pickles, R.W. Tiamulin injection for the treatment of swine dysentery. *Vet Rec.*, v. 113, p. 236, 1983.

Plumb, D.C. *Veterinary drug handbook*. 4. ed. Blackwell, Ames; 2002. 993 p.

Sgoifo Rossi, C.A.; Vandoni, S.L.; Bonfanti, M.; Forbes, A.B. Effects of arrival medication with gamithromycin on bovine respiratory disease in feedlot cattle in Italy. *Intern J Appl Res Vet Med.*, v. 8, n. 2, p. 87-96, 2010.

Schwarz, S.; Kehrenberg, C.; Doublet, B.; Cloeckaert, A. Molecular basis of bacterial resistence to chloramphenicol and florfenicol. *FEMS Microbiology Reviews*, v. 28, p. 519- 542, 2004.

Tavares, W. *Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos*. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 1996. 792 p.

Weber, F.J. Jr; Richards, R.D.; Mccallum, R.W. Erythromycin: a motilin agonist and gastrointestinal and pro-cinetic agent. *Americam Journal of Gastroenterology*, v. 88, p. 485-490, 1993.

Yunits, A.A, Chloramphenicol relation to structure to activity and toxicity. *Ann Rev Pharm Toxicol*., v. 83, p. 28, 1988.

Ziv, G.; Levisohn, S.L.; Bar-Moshe, B.; Bor, A.; Soback, S. Clinical pharmacology of tiamulin in ruminants. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 6, n. 1, p. 23-32, 1983.

40

Agentes Antifúngicos e Antivirais

Elizabeth Oliveira da Costa Freitas Guimarães | Silvana Lima Górniak

ANTIFÚNGICOS

Introdução

Na atualidade são reconhecidas cerca de cinco milhões de espécies de fungos. Entre estas, muitas desempenham importante papel para a biodiversidade de vários ecossistemas; entretanto, outras causam problemas significativos, determinando perdas econômicas na agricultura, comprometendo a segurança alimentar e acarretando impacto no sistema de saúde, uma vez que 600 especies fúngicas são reconhecidas como patogênicas para o homem e os animais. A crescente relevância das infecções fúngicas é refletida no mercado global de antifúngicos, que correspondeu a 11,8 bilhões de dólares em 2013, sendo estimado crescimento para 13,9 bilhões de dólares em 2018. O reino Fungi está dividido em cinco filos: Zigomicota, Ascomicota, Archiasmicota, Basidiomicota e Deuteromicota. O filo Archiasmicota foi recentemente descrito para incluir um organismo isolado de humanos, anteriormente considerado um protozoário, *Pneumocystis jirovecii*. Alguns destes fungos são responsáveis por **micoses sistêmicas**, como, por exemplo, a histoplasmose, a paracoccidioidomicose e a criptococose. Estas micoses constituem um grande problema na clínica humana e veterinária, devido à dificuldade de diagnóstico e seu caráter crônico. As infecções por fungos em pelos, unhas/garras, pele e mucosas são denominadas **micoses superficiais**, sendo exemplos a candidíase cutânea e das mucosas e as dermatomicoses. As micoses superficiais apresentam-se com maior incidência do que as micoses profundas. Existem ainda as denominadas **micoses subcutâneas:** a esporotricose, a cromomicose e os micetomas.

Comparadas às micoses humanas, as doenças micóticas em animais têm recebido muito menor atenção; no entanto, deve-se considerar que as dermatofitoses são os agentes infecciosos produtores de doenças em animais mais antigos de que se tem notícia. Os fungos são responsáveis por um significativo número de zoonoses; em áreas rurais, calcula-se que até 80% de dermatomicoses se devam ao contato com animais, enquanto, na área urbana, 20% deste tipo de infecção humana atribuem-se ao contato próximo com cães e gatos.

O Quadro 40.1 mostra os principais fungos causadores de doença nos animais domésticos e no ser humano.

Os fungos são considerados como patógenos primários quando produzem a doença em hospedeiro hígido; por outro lado, quando causam a moléstia em um indivíduo debilitado, são denominados oportunistas.

A forma de apresentação dos fungos na natureza é muito variável, porém existe uma estrutura somática filamentosa, a hifa, que constitui a unidade estrutural; esta pode ser bem simples, unicelular ou formar estruturas complexas. Ao conjunto de hifas dá-se o nome de micélio. As hifas podem ser falsas ou verdadeiras, delgadas ou grosseiras, septadas ou contínuas, escuras (demácias) ou claras (hialinas).

Os fungos possuem parede celular constituída de quitina e celulose, têm vacúolos de reserva de glicogênio que atuam como fonte de energia, aparelho de Golgi e outras organelas intracitoplasmáticas, flagelos aquáticos, uma membrana que separa e individualiza bem o núcleo (carioteca) e septos que promovem a divisão do micélio. Estes microrganismos, portanto, são eucariotas e diferem das bactérias, pois possuem núcleo organizado, circundado por membrana nuclear. Suas paredes são compostas de polímeros de polissacarídeos como glucano, celulose e quitina; ao passo que os ácidos teitoicos e murânicos, encontrados nas paredes das bactérias, estão ausentes.

Medicamentos antifúngicos

Os medicamentos antifúngicos podem ser classificados como de uso tópico e/ou sistêmico. Os principais **agentes químicos** usados como antifúngicos em Medicina Veterinária são: os imidazóis (cetoconazol, miconazol, clortrimazol, econazol), os triazóis (itraconazol e fluconazol) e a flucitosina. Entre os **antibióticos** antifúngicos, destacam-se a anfotericina B, a nistatina e a griseofulvina.

QUADRO 40.1 Principais afecções causadas por fungos.

Tipo	Doença	Fungo
Infecções superficiais	Pitiríase versicolor, otite e dermatite	*Malassezia furfur, M. sympodialis, M. globosa* e *M. pachidermatis* (mais em cães e gatos)
	Piedra branca	Trichosporum inkin (genital), *T. cutaneum* e *T. asteroides* (infecções superficiais), *T. ovoides* (couro cabeludo), *T. ashaii* e *T. mucoides* (infecções sistêmicas)
	Piedra preta	*Piedraia hortae*
	Ceratite	Diversos (*Aspergillus* spp.; *Fusarium* spp.; *Candida* spp.)
	Otites	Diversos (*Aspergillus* spp.; *Scedosporium* spp.)
Infecções cutâneas	*Tinea nigra*	*Hortaea werneckii*
	Dermatofitose	Dermatófitos (Trichophyton sp., *Epidermophyton* sp. e *Microsporum* sp.)
	Candidíase cutânea e de mucosas	*Candida albicans* e outras espécies do mesmo gênero
Infecções subcutâneas	Cromoblastomicose	*Fonsecaea pedrosoi*, *Cladophialophora carionii*, *Phialophora verrucosa*, *Rhinocladiella aquaspersa*
	Feo-hifomicose	Diversos fungos dermácios (fungos da família Dematiaceae) como: Wangiella spp., Alternaria spp., Bipolaris spp., *Exophiala* (*Exophiala jeanselmei), Veronaea bothryosa*
	Eumicetoma	Espécies de Madurella (Madurella mycetomatis, Madurella grisea e outras); Aspergillus terreus, Curvularia lunata, Scedosporium apiosperma; Leptosphaeria senegalensis, Leptosphaeria tompkinsii, Pyrenochaeta romeroi, Helmintosporum spp., Acremonium spp., Pseudallescheria spp., Curvularia spp., Neotestudina spp., Pyrenochaeta spp., *Plemodomus* spp., *Polycytella* spp., *Fusarium* spp., *Phialophora* spp., *Corynespora* spp., *Cylindrocarpon* spp., *Pseudochaetosphaeronema* spp.
	Antiga zigomicose subcutânea (atualmente	Mucor spp., Absidia spp., Rhizopus spp., Rhizomucor spp., Basidiobolus

	denominada de acordo com a etiologia como: mucormicoses, ficomicoses e basidiobolosmicose)	ranarum, Conidiobolus coronatus, *Cunninghamella bertholletiae, Saksenaea vasiformis, Syncephalastrum racemosum, Cokeromyces recurvatus,*
	Rinosporidiose*	*Rhinosporidium seeberi*
	Esporotricose	*Sporothrix schenckii, S. brasiliensis*, *S. globosa, S. mexicana, S. luriei* e *S. pallida*
	Lacaziose	*Lacazia loboi*
Infecções sistêmicas	Histoplasmose	Histoplasma capsulatum var. capsulatum, H. capsulatum var. duboisii, *H.capsulatum* var. *farciminosum*
	Blastomicose**	*Blastomyces dermatitidis*
	Paracoccidioidomicose	*Paracoccidioides braziliensis*, *P. lutzii*
	Coccidioidomicose	*Coccidioides immitis* e *Coccidioides posadasii*
	Criptococose	*Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* e *C. neoformans* var. *gattii*, *C. neoformans* var. *grubii*
	Aspergilose	*Aspergillus fumigates* (principalmente)
	Antiga zigomicose (atualmente denominada de acordo com a etiologia como: mucormicoses, ficomicoses e basidiobolosmicose)	*Mucor* sp., *Absidia* sp., *Rhizopus* sp., *Basidiobolus ranarum, Conidiobolus coronatus, C. lamprauges (principalmente ovinos)*
	Candidíase sistêmica	*Candida albicans* e outras espécies
	Pseudallescheriasis	*Paecilomycosis* spp., *Beauveria* spp.
	Hialoifomicose	Scopulariopsis spp., *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp.
	Peniciliose pulmonar subaguda/crônica e disseminada	*Penicillium marneffei*
	Pneumocistose	*Pneumocystis jirovecii* (humanos), *P. carinii* (animais)
Micoses raras	Basidiomicose	*Schizophyllum commune, Coprinus* spp., *Ustilago maydis*
	Infecções raras por *Fusarium*	*Fusarium* spp.; *Trichosporon* spp.
	Pitiose (Oomycota)	*Pythium insidiosum*
Infecções por alga*** (estudadas em micologia médica e veterinária)	Prototecose	*Prototheca zopfii*, *P. wickerhamii*

*Protozoário (estudado em micologia médica e veterinária). **Não ocorre no Brasil. ***Alga (estudada em micologia médica e Veterinária).

Além dos antifúngicos já citados, serão ainda mencionados, neste capítulo, alguns medicamentos que também têm sido empregados no combate às micoses, mas têm uso cada vez mais limitado devido à sua baixa eficiência, quando comparados aos antifúngicos mais modernos, e também a alguns efeitos tóxicos que apresentam. São eles: os iodetos de sódio e potássio, o tolnaftato e o ácido undecilênico.

Outras substâncias químicas que possuem atividade antifúngica são também citadas no *Capítulo 34*.

Agentes químicos

A classe dos azóis, devido às diferenças na estrutura, divide-se em dois grupos: imidazóis, que têm um anel com dois azotos, e triazóis, que apresentam um anel com três átomos de azoto. Os medicamentos que fazem parte dos imidazóis são: cetoconazol, clotrimazol, miconazol e econazol; enquanto aqueles que fazem parte dos triazóis são: fluconazol, itraconazol, terconazol, voriconazol, ravuconazol e posaconazol. Dentro do grupo dos imidazóis, apenas o cetoconazol tem atividade sistêmica; por outro lado, entre os triazóis, todos apresentam esta atividade. Os azóis são compostos fungistásticos e atuam ao nível do citocromo P-450, por inibição da 14α-desmetilase, que é responsável pela transformação do lanosterol em ergosterol, inibindo, assim, a síntese da membrana celular, o que impede o crescimento do organismo.

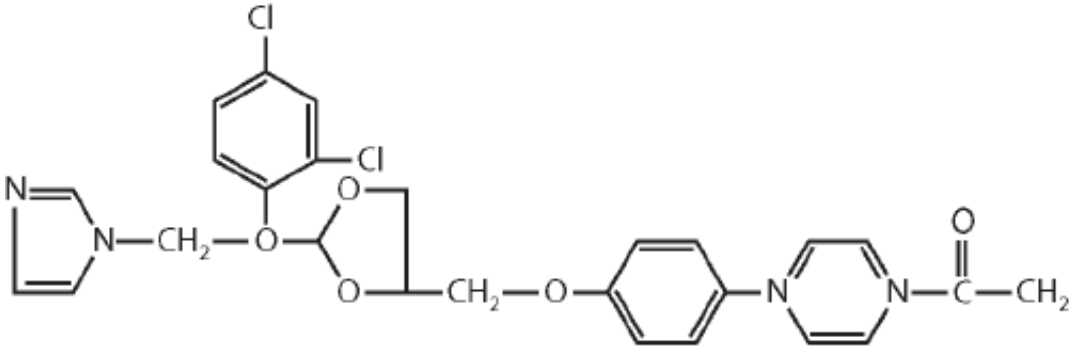
Imidazóis

Os imidazóis são um grupo de substâncias químicas relacionadas com atividade antifúngica de amplo espectro (Figura 40.1). Além deste efeito, também são ativos contra algumas bactérias, principalmente as gram-positivas.

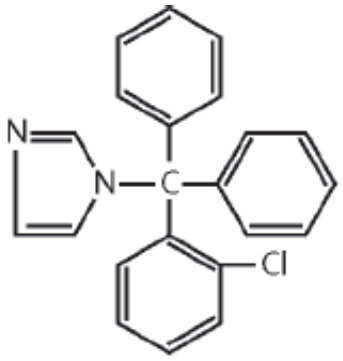
A atividade antifúngica dos imidazóis se faz por alteração da permeabilidade de membrana. Esta alteração ocorre pela inibição da síntese do ergosterol, pois os imidazóis se ligam às enzimas do citocromo P450 do fungo e inibem a desmetilação do lanosterol, um precursor do ergosterol.

Cetoconazol

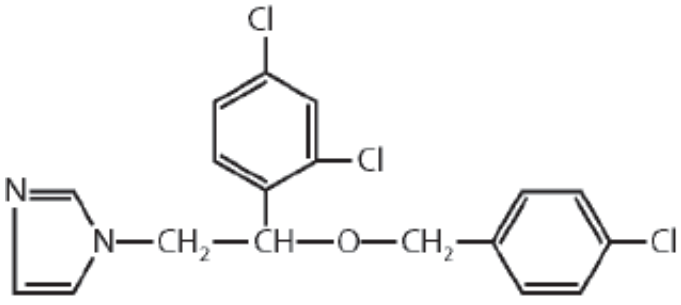
O cetoconazol foi o primeiro antifúngico do grupo dos imidazóis que pôde ser administrado por via oral, para o tratamento de infecções fúngicas superficiais e sistêmicas. A absorção do cetoconazol é facilitada por pH ácido; assim, o aumento do pH estomacal, por administração de antiácidos e antagonistas histaminérgicos H_2 (p. ex., cimetidina e ranitidina), diminui a absorção deste antifúngico. Embora seja relatado que, em seres humanos, o cetoconazol é bem absorvido, quando ocorre administração oral, em cães, a biodisponibilidade deste medicamento é muito variável. Esta grande variação pode ter significantes implicações clínicas, tanto no que se refere aos efeitos tóxicos como à eficácia.



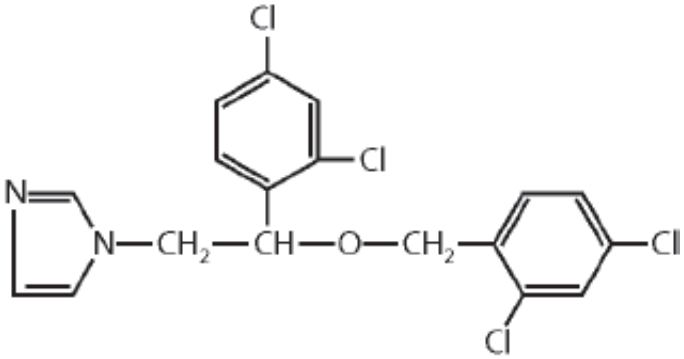
Cetoconazol



Clortrimazol



Econazol



Miconazol

■ **Figura 40.1** Estrutura química dos antifúngicos imidazóis.

O cetoconazol se distribui em saliva, pele, ossos e fluidos pleural, sinovial e peritoneal. Atinge baixos níveis no líquido cefalorraquidiano, sendo obtidos apenas 5% da concentração plasmática do antifúngico neste local; por outro lado, o cetoconazol atravessa a barreira placentária.

O cetoconazol é biotransformado no fígado, pela hidroxilação e por N-dealquilação nos anéis piperazínicos. Somente 2 a 4% deste antifúngico imidazólico são excretados de maneira íntegra pelos rins; portanto, a insuficiência renal não afeta a concentração plasmática. Por outro lado, há aumento de meia-vida plasmática em pacientes com insuficiência hepática.

O cetoconazol tem-se mostrado efetivo no tratamento de várias infecções fúngicas, tanto em micoses superficiais como profundas, recomendando-se, neste último tipo de micose, sua associação com a anfotericina B, já que o cetoconazol tem latência relativamente demorada para o início de atuação, o que pode comprometer a vida do paciente. O Quadro 40.2 mostra os principais usos deste antifúngico, as vias de administração e algumas especialidades farmacêuticas.

Entre as principais reações adversas descritas para o cetoconazol, citam-se vômitos, náuseas, diarreia ou constipação intestinal e dor abdominal, em seres humanos. Os efeitos no nível do sistema gastrintestinal podem ser diminuídos ou prevenidos pela administração de alimento juntamente com o antifúngico. Em cães, têm-se relatado inapetência, prurido e alopecia. Entre os efeitos indesejáveis ocasionados pelo cetoconazol, observa-se ainda a elevação de enzimas hepáticas, aconselhando-se, portanto, monitorar os efeitos hepatotóxicos do cetoconazol por meio da dosagem sérica de transaminases hepáticas. Em seres humanos e cães, há supressão da síntese de testosterona, causando o aparecimento de ginecomastia; além disso, estudos têm mostrado que o cetoconazol bloqueia a síntese de cortisol. O cetoconazol é sabidamente uma substância teratogênica e embriotóxica em ratos, e tem sido relatado que cadelas tratadas com este medicamento durante a gestação apresentaram fetos mumificados e abortos; assim, embora não existam estudos, nos animais domésticos, que comprovem o efeito teratogênico do cetoconazol, deve-se evitar o uso deste durante a prenhez. De modo geral, os felinos são mais sensíveis aos efeitos tóxicos do cetoconazol que os cães. Este antifúngico determina elevação da concentração plasmática da terfenadina e do astemizol por inibição do seu metabolismo e pode potencializar o efeito da varfarina, da fenitoína e da ciclosporina.

QUADRO 40.2 Antifúngicos imidazóis: cetoconazol e miconazol.

Antifúngico	Usos	Vias de administração	Especialidades farmacêuticas	Apresentação
Cetoconazol	Dermatofitoses, candidíase, coccidioidomicose, criptococose, blastomicose, histoplasmose e aspergilose	Oral, tópico	Betacortazol®,** Candoral®, Cetocort®,** Celozix®, Cetoconazol – genéricos, cetoconazol + dipropionato de betametasona – genéricos, Ketocon®, Cetonax®, Ketonan®, Mizoral®, Cetozol®	Comprimido, xampu, creme
Miconazol	Dermatofitoses, candidíase, pneumonia ou ceratite fúngica	Tópico, IV*	Aurigen®,V** Crevagim®,** Daktarin®, Dermotrat aerossol®,V** Easotic®,V** Micolytic®,V Ginedak®, Gynotran®,** Mycofim®, Micozen®, Micozol®, Nidazol G,** Nitrato de miconazol – genéricos, Takdrin®, tinidazol + nitrato de miconazol – genéricos, Vetmastplus®,V** Vodol®	Gel oral, loção, pó, creme

*Não existe no país formulação disponível para administração intravenosa. **Medicamento com associações. VMedicamento veterinário.

Miconazol

O miconazol é um imidazol de amplo espectro de atividade antifúngica e antibacteriana, particularmente em cocos gram-positivos (*Staphylococcus* e *Streptococcus*). Este antifúngico é comumente utilizado por via tópica e, raramente IV, sendo a administração por esta última via restrita ao tratamento de infecções sistêmicas graves. O miconazol não é administrado por via oral, já que a absorção é muito pequena. Quando aplicado topicamente, é rapidamente absorvido, podendo persistir por até 4 dias no estrato córneo. Uma das grandes desvantagens da administração parenteral do miconazol refere-se à sua meia-vida plasmática muito curta, devendo, portanto, ser administrado a cada 8 h.

O miconazol atinge concentrações terapêuticas nos ossos, articulações e tecido pulmonar, mas, da mesma maneira que ocorre com o cetoconazol, a penetração no sistema nervoso central (SNC) é mínima. Portanto, em infecções do SNC (p. ex., na meningite fúngica), deve-se administrar o miconazol por via intratecal.

A biotransformação do miconazol ocorre em nível hepático, por O-dealquilação e N-dealquilação. Somente 1% deste antifúngico é excretado de maneira íntegra na urina; portanto, pode ser administrado a pacientes com insuficiência renal.

O Quadro 40.2 mostra os principais usos do miconazol, as vias de administração e algumas especialidades farmacêuticas.

São frequentes as reações adversas, após a administração intravenosa de miconazol. Entre as mais comuns, citam-se: vômitos, náuseas, trombocitose, hiponatremia e efeitos centrais, tais como tremores, tontura, alucinação e até mesmo convulsões. Devido aos efeitos colaterais produzidos pela administração parenteral do miconazol, seu uso em micoses profundas nunca deve ser a primeira escolha. Entre os efeitos adversos observados após a aplicação tópica do miconazol, são descritos queimação, prurido e irritação.

Clotrimazol e econazol

Tanto o clotrimazol quanto o econazol são antifúngicos imidazólicos, usados apenas para aplicação tópica. Além de serem ativos contra fungos, têm também ação em *Staphylococcus* e *Streptococcus*.

O Quadro 40.3 mostra as principais indicações de uso, forma e especialidades farmacêuticas e reações adversas comumente observadas quando da administração de clotrimazol e econazol.

Enilconazol

O enilconazol também é um composto imidazólico, o qual vem sendo usado, com grande sucesso, para o tratamento de aspergilose intranasal, em cães, sendo administrado topicamente, por via intranasal, para este propósito. Além disto, vem sendo usado, em cães, gatos e equinos, para tratamento de dermatofitoses: *Microsporum* spp. e *Trichophyton* spp., e também em infecções por *Malassezia*. O único produto registrado no Brasil é de uso veterinário (Clinafarm Smoke®), e é utilizado para a desinfecção de incubadoras e nascedouros, instalações de criações de coelhos e estábulos, bem como outros ambientes e materiais sujeitos a infecções por *Aspergillus fumigatus* ou outros fungos, tais como dermatófitos.

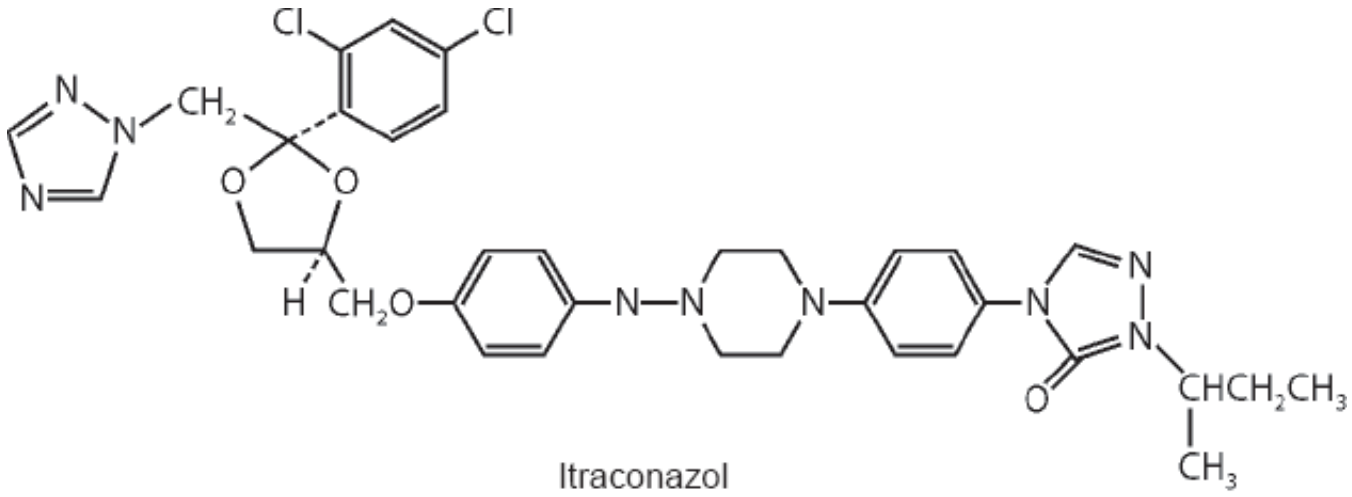
QUADRO 40.3 Antifúngicos imidazólicos: clotrimazol e econazol.

Antifúngico	Indicações de uso	Reações adversas	Forma farmacêutica	Especialidades farmacêuticas
Clotrimazol	Candidíase cutânea	Ardência, eritema, edema, descamação, prurido e urticária	Creme, loção e solução	Atletal®, Baycuten®,* Canesten®, Clomazen®, Clortrimazol – genéricos, Dermobene®, Fungisten®, Micotrizol®, Micosten®, Baycuten-N®*
Econazol	Fungos filamentosos	Eritema, queimação, ardência e coceira	Loção, creme, pó	Micoterm®,[V] Micostyl®, Senophile Composto®*

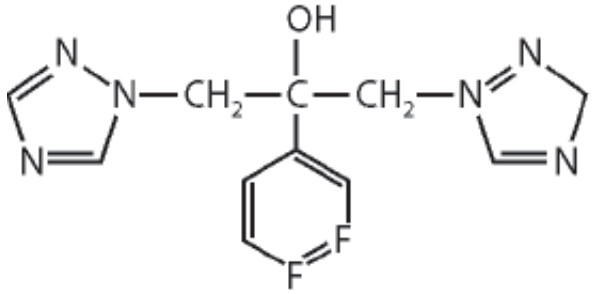
*Medicamento com associações. [V]Produto veterinário, usado na avicultura, na prevenção da Aspergilose causada por *Aspergillus* spp., como agente fumigante, para uso em incubadoras, nascedouros, salas de incubação e em qualquer ambiente fechado.

Triazóis

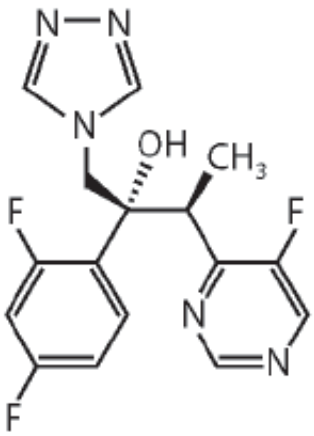
Os triazóis representam um novo grupo de antifúngicos, com grande eficiência e baixa toxicidade para mamíferos. Estes medicamentos estão sendo recentemente introduzidos em Medicina Veterinária; entretanto, os dados obtidos em seres humanos indicam que os triazóis irão substituir, com inúmeras vantagens, o tratamento com antifúngicos tradicionais. O mecanismo de ação antifúngico dos triazóis é idêntico ao descrito para os imidazóis; portanto, interferem na síntese do ergosterol, na membrana fúngica. Por outro lado, diferentemente dos imidazóis; os triazóis têm alta afinidade pelo P-450 fúngico, não apresentando a menor afinidade pelo P-450 de mamíferos. A diferença estrutural entre imidazóis e triazóis está no número de átomos de nitrogênio do anel azoico. A Figura 40.2 mostra a estrutura química dos antifúngicos triazóis.



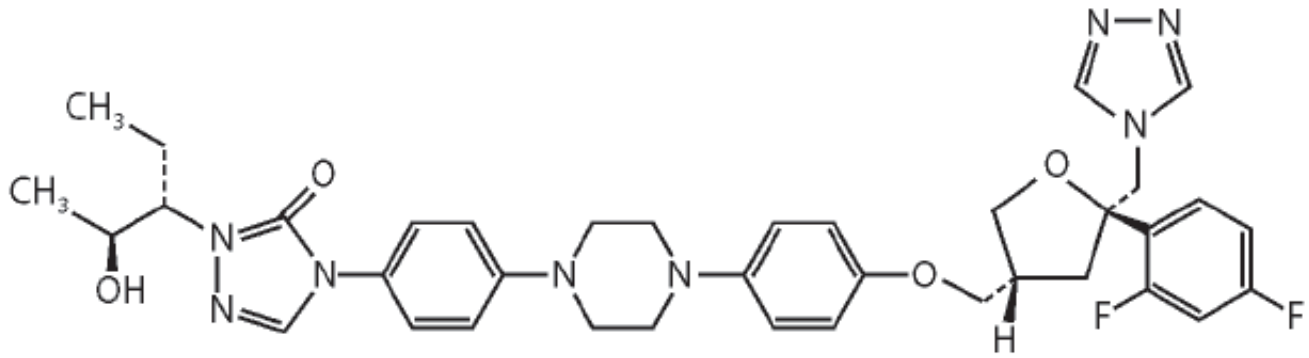
Itraconazol



Fluconazol



Voriconazol



Posaconazol

■ **Figura 40.2** Estrutura química dos antifúngicos triazóis.

Itraconazol

O itraconazol representa a nova geração de antifúngicos de uso sistêmico. Atualmente, sua apresentação farmacêutica é apenas para administração oral. Quando comparado ao cetoconazol, o itraconazol tem maior espectro de ação, é mais efetivo em doses menores e tem menores manifestações de efeitos colaterais.

O itraconazol é altamente lipofílico, tendo excelente absorção após a administração oral, especialmente se administrado com o alimento.

Estudos realizados em cães mostram que, após a administração oral do itraconazol, o antifúngico atinge o pico de concentração plasmática ao redor de 3 h, com meia-vida plasmática de 8 a 12 h. A biodisponibilidade do itraconazol é máxima quando se administra este medicamento após a refeição. Aproximadamente 99% do itraconazol se ligam às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. O itraconazol se distribui amplamente em quase todos os órgãos, atingindo maior concentração nos pulmões, rins, fígado, glândulas adrenais, pâncreas e pele, onde se liga fortemente à queratina; assim, calcula-se que os níveis deste antifúngico nos tecidos queratinizados, particularmente na pele, sejam cerca de cinco vezes superiores aos níveis plasmáticos. Do mesmo modo que ocorre com os imidazóis, os níveis de itraconazol obtidos no SNC são baixos; entretanto, dados experimentais revelam que o itraconazol é mais efetivo que os imidazóis, quando usado para o tratamento de meningite fúngica, principalmente se associado à flucitosina. O itraconazol é extensamente biotransformado no fígado e excretado pelas fezes.

O Quadro 40.4 mostra os principais usos do itraconazol, as vias de administração e algumas especialidades farmacêuticas.

Poucos são os efeitos tóxicos descritos para o itraconazol. Ao contrário do cetoconazol, não produz atividade antiandrogênica. Em seres humanos têm-se descrito náuseas, dor abdominal, dispepsia e cefaleia. Em gatos, a administração deste antifúngico por um período de até 9 meses não induziu o aparecimento de reações adversas. A administração de doses elevadas de itraconazol produz efeitos embriotóxicos e teratogênicos, também causando toxicidade maternal; portanto, como medida de segurança, não se recomenda o uso deste antifúngico durante a gestação. O itraconazol potencializa o efeito anticoagulante da varfarina e de outros cumarínicos, e também de outros medicamentos que são biotransformados pelo sistema enzimático, citocromo P-450 3A, como alprazolam, midazolam, triazolam, digoxina, sulfonilureias, lovastatina, felodipino, ciclosporina e tacrolimo. Também, por inibição da biotransformação, o itraconazol aumenta as concentrações plasmáticas da terfenadina e do astemizol, podendo causar arritmias graves. A coadministração do itraconazol com os inibidores da protease, do indinavir ou do ritonavir, afeta as concentrações plasmáticas de ambos os medicamentos. Por fim, carbamazepina, fenitoína e fenobarbital, e rifampicina e isoniazida induzem a biotransformação do itraconazol, o que pode comprometer a sua eficácia terapêutica.

Fluconazol

O fluconazol é um antifúngico relativamente recente. Pode ser administrado por via oral ou intravenosa. Quando administrado por via oral, é rapidamente absorvido do sistema gastrintestinal e, ao contrário do cetoconazol, não requer as condições de pH ácido do meio para tal.

O fluconazol se distribui amplamente por todo o organismo. Ao contrário dos imidazóis e do itraconazol, o fluconazol atinge concentrações elevadas no líquido cefalorraquidiano, sendo, portanto, o medicamento de escolha para o tratamento da maioria das meningites fúngicas. No ser humano, tem sido o antifúngico mais utilizado em pacientes portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (*acquired immune deficiency syndrome* – AIDS), com meningite produzida por *Cryptococcus neoformans*.

QUADRO 40.4 Vias de administração, usos e aplicações farmacêuticas dos antifúngicos triazólicos: itraconazol e fluconazol.

Antifúngico	Vias de administração	Usos	Especialidades farmacêuticas

Itraconazol	Oral	Aspergilose, candidíase sistêmica, coccidioidomicose, criptococose, esporotricose,* cromomicose,* histoplasmose, paracoccidioidomicose*	Itraconazol – genéricos, Itrahexal®, Itranax®, Sporanox®, Traconal®, Tranazol®, Tracnox®, Tracozol®, Tranazol®, Tratzol®
Fluconazol	Intravenosa, oral	Candidíase sistêmica,* coccidioidomicose, histoplasmose, criptococose	Candizol®, Celozol®, Farmanguinhos – Fluconazol, Carefuzol®, Fluconazol®, Flucinazol®, Floltec®, Fluconal®, Flunal®, Fluconazol – genéricos, Fluzanol®, Lertus®, Zoltec®, Zoltren®

*Medicamento de primeira escolha.

Este medicamento é excretado de maneira íntegra na urina e apresenta meia-vida plasmática ao redor de 25 a 30 h.

O Quadro 40.4 mostra os principais usos do fluconazol, as vias de administração e algumas especialidades farmacêuticas.

Poucas são as informações disponíveis sobre os efeitos adversos produzidos pelo fluconazol nas diferentes espécies animais, uma vez que este é um medicamento de uso relativamente recente em Medicina Veterinária. Em seres humanos, os efeitos indesejáveis parecem raros (incidência de aproximadamente 2%), tendo-se descrito náuseas, cefaleia, dor abdominal, vômito, diarreia, flatulência, erupções cutâneas e lesões bolhosas. Como não existem dados relativos à segurança do fluconazol durante a gestação, deve-se evitar o uso deste medicamento em animais prenhes. O fluconazol potencializa o efeito anticoagulante da varfarina e de outros cumarínicos, como o da fenitoína. O mesmo se verifica com a terfenadina e com o astemizol, pelo que não devem ser tomados concomitantemente com fluconazol devido ao potencial em causar arritmias. Este medicamento não deve ser administrado em casos de disfunção hepática.

Voriconazol (Vfend®, Velenaxol®, Vori®, Voriconazol® e genéricos)

Este antifúngico é um dos mais recentes compostos triazólicos. O voriconazol é uma substância derivada do fluconazol**,** no entanto possui maior espectro de atividade e potência, é também mais lipofílico que o fluconazol e mais hidrossolúvel que itraconazol e cetoconazol, possuindo ligação intermediária com proteínas plasmáticas. Essas características conferem ao voriconazol uma excelente biodisponibilidade quando administrado por via oral.

Embora não haja ainda muitos dados relativos à utilização do voriconazol em animais, em seres humanos este antifúngico vem sendo empregado para o tratamento de aspergilose invasiva, candidíase esofágica, bem como em infecções produzidas por *Scedosporium apiospermum* sp. e *Fusarium* sp. Alguns poucos relatos mostram grande eficiência do voriconazol no tratamento, em cães, de infecções fúngicas que pouco respondem ao itraconazol e no tratamento tópico de ceratite produzida por fungos, em equinos. Não há dados disponíveis que indiquem o uso seguro do voriconazol em felinos. Sugere-se também que este medicamento pode ser um tratamento alternativo à anfotericina B, em casos de aspergilose sistêmica e micose endêmica. No entanto, deve-se considerar que o alto custo deste antifúngico limita muito o seu uso em Medicina Veterinária.

Quanto aos efeitos colaterais, estes ainda não foram caracterizados nos animais; em seres humanos têm sido observadas alterações hepáticas em indivíduos tratados com altas doses do voriconazol; são também citados distúrbios visuais; no entanto, a incidência deste efeito é muito baixa.

Posaconazol (Noxafil®)

É o mais recente composto triazólico desenvolvido e possui potente e largo espectro de atividade antifúngica, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, contra *Candida* sp., *Apergillus* sp. e *Cryptococcus neoformans*; também apresenta excelente ação em muitas espécies de zigomicetos, fungos endêmicos e dermatófitos. Este composto triazólico foi desenvolvido com o objetivo de tratar infecções produzidas por fungos que são muito frequentes em pacientes imunocomprometidos (como, por exemplo, aqueles que tiveram órgãos transplantados ou que foram

submetidos à quimioterapia para tratamento de câncer). Como o posaconazol apresenta baixa solubilidade em meio acídico e aquoso, sua absorção é limitada à dose e depende do consumo de alimento e, por isto, sempre se indica a administração desta substancia após as refeições para garantir o máximo da absorção. São ainda muito incipientes os dados clínicos deste medicamento em animais; no entanto, considerando-se a eficácia do posaconazol contra uma gama grande de fungos, associado ao fato de serem muito raros os efeitos tóxicos em seres humanos, pode-se prever que este medicamento terá futuramente amplo uso em Medicina Veterinária.

O Quadro 40.5 apresenta a posologia de itraconazol, fluconazol, voriconazol e posaconazol para algumas espécies animais.

Flucitosina

A flucitosina (ou 5-fluorcitosina ou 5-FC) é um antifúngico sintético (Figura 40.3), com pequeno espectro de ação, sendo eficaz principalmente nas infecções causadas por leveduras. A flucitosina não é comumente utilizada em Medicina Veterinária e, com o advento dos antifúngicos triazóis, há cada vez mais tendência de este cair em desuso. Este antifúngico é utilizado em associação à anfotericina B, devido ao aparecimento de resistência à flucitosina quando administrada isoladamente, sendo esta associação indicada principalmente na infecção por *Cryptococcus*. Atualmente, não há, no país, especialidade farmacêutica disponível para comercialização.

QUADRO 40.5 Posologia dos antifúngicos triazólicos.

Derivado triazólico	Espécie animal	Posologia (via oral – mg/kg)
Itraconazol	Cão	2,5/12 h
	Gato	10/24 h
	Equino	3/24 h
Fluconazol	Cão	2 a 5/12 h
	Gato	2,5 a 10/12 h
	Pássaros	5 a 10/24 h
Voriconazol	Cão	6/12 h
	Gato	5/24 h
Posaconazol*	Cão	5 a 10/12 a 24 h
	Gato	5/24 h

*Posologia para tratamento de micose disseminada.

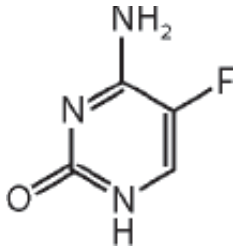


Figura 40.3 Estrutura química da flucitosina.

A ação antifúngica da flucitosina se faz por intermédio de sua conversão, por uma enzima denominada citosina desaminase, em 5-fluoracil, o qual, por sua vez, é convertido pela uridina-fosfato pirofosforilase e outras

enzimas em uma substância química denominada 5-fluoro-2'-deoxiuridina 5'-monofosfato, um antimetabólito que inibe a timidilato sintetase, enzima esta que é fundamental na síntese do DNA fúngico. Embora os mamíferos não possuam a citosina desaminase para converter flucitosina a 5-fluoracil, existem evidências de que esta reação possa ser realizada por outras enzimas, sendo esta conversão uma das responsáveis pelos efeitos tóxicos verificados.

A administração da flucitosina é por via oral; este antifúngico é bem absorvido no nível do sistema gastrintestinal e se distribui, amplamente, em todos os tecidos do organismo, inclusive no SNC. A meia-vida da flucitosina está ao redor de 3 a 6 h, sendo a maior parte deste antifúngico excretada de maneira íntegra na urina.

Os efeitos indesejáveis da flucitosina são raros e incluem náuseas, vômitos, *rashs* cutâneos, supressão de medula, neurotoxicidade e nefrotoxicidade.

Terbinafina (Almil®, Lamisil®, Milcosil®, Lamisilate®, Ceremil® e genéricos)

A terbinafina é um composto pertencente ao grupo das alilaminas. Este antifúngico atua ao inibir, seletivamente, a enzima esqualeno epoxidase, a qual está envolvida na síntese do ergosterol, importante para a formação da membrana fúngica. Além disso, o acúmulo do esqualeno, no interior da célula, produz toxicidade para o fungo.

A terbinafina é um fungicida ceratinofílico, altamente lipofílico; assim, quando administrada por via oral, é rapidamente absorvida e captada pela pele, unha e tecido adiposo. Se a administração for tópica, penetra facilmente na pele e mucosas. A terbinafina tem ação fungicida em dermatófitos e no gênero *Candida*, dependendo da espécie, apresenta efeito fungicida ou fungistático.

A biotransformação da terbinafina se faz no nível hepático, pelo sistema P-450, sendo os seus metabólitos, inativos, excretados pela urina, com meia-vida de eliminação ao redor de 17 h. Os efeitos colaterais, relatados em humanos, acometem cerca de 10% de indivíduos e se traduzem, principalmente, por cefaleia, torturas e distúrbios do sistema gastrintestinal. Para cães, a indicação de dose é de 30 mg/kg/dia; para gatos a dose sugerida é de até 20 mg/kg a cada 24 ou 48 h.

Antibióticos antifúngicos

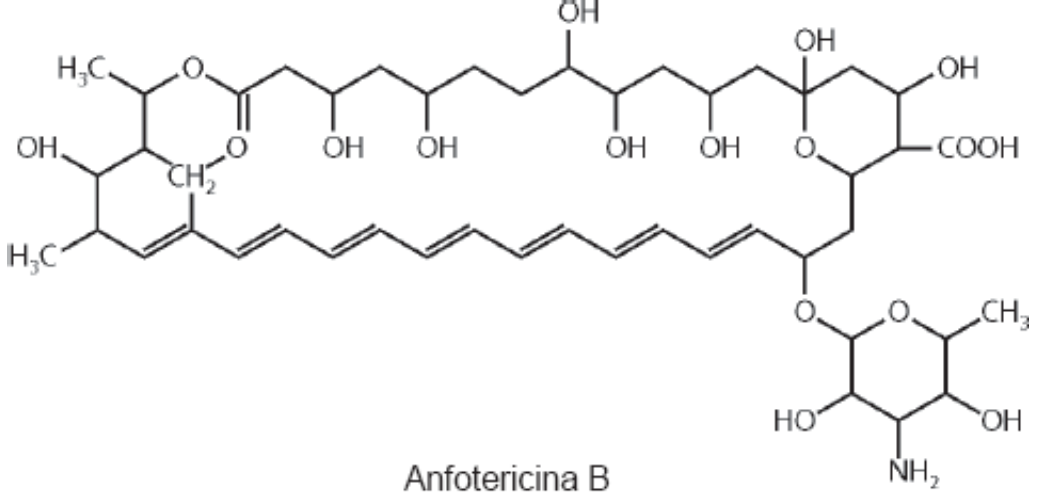
Neste grupo tem-se os antibióticos poliênicos, como a anfotericina B e a nistatina, e os antibióticos não poliênicos, como griseofulvina.

Antibióticos poliênicos

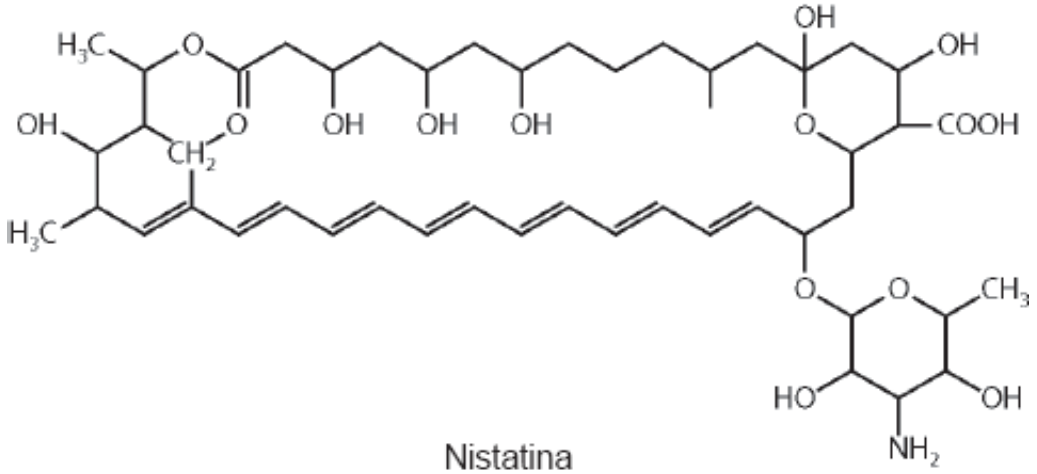
Os antibióticos poliênicos (apresentam várias duplas ligações) são a anfotericina B e a nistatina. As estruturas destes antibióticos são ilustradas na Figura 40.4.

Os antibióticos poliênicos atuam como antifúngicos, através de ligações irreversíveis aos esteroides da membrana celular, permitindo que íons K^+ e Mg^{2+} saiam da célula. Com a saída destes íons (principalmente do K^+), há o comprometimento do metabolismo celular.

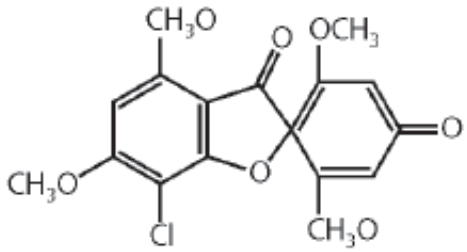
Conforme descrito anteriormente neste mesmo capítulo, o principal esteroide da membrana dos fungos é o ergosterol, pelo qual os antibióticos poliênicos possuem maior afinidade para ligação do que pelo colesterol, o principal esteroide componente da membrana de mamíferos; consequentemente, os antibióticos poliênicos apresentam maior afinidade por células fúngicas do que por células de mamíferos. Por outro lado, deve-se salientar que os principais efeitos tóxicos apresentados pela anfotericina B relacionam-se com sua ligação ao colesterol da célula do mamífero.



Anfotericina B



Nistatina



Griseofulvina

■ **Figura 40.4** Estrutura química dos antibióticos antifúngicos.

Anfotericina B

A anfotericina B é ainda o antifúngico mais frequentemente utilizado no tratamento de infecções fúngicas sistêmicas. Este antibiótico poliênico, produzido pelo *Streptomyces nodosus*, exerce potente atividade fungostática (em altas concentrações fungicidas), com pouca incidência de aparecimento de resistência.

A anfotericina B não é absorvida por via oral, sendo restrito o uso desta via somente em infecções no nível do sistema gastrintestinal. Em infecções sistêmicas, deve-se administrar a anfotericina B por via intravenosa, ou, no caso de meningite fúngica, por via intratecal. Após a administração por via intravenosa, este antibiótico poliênico liga-se às proteínas (aproximadamente 95% do medicamento circulante). É encontrada em concentrações elevadas nos líquidos sinovial, peritoneal e pleural. A anfotericina B atravessa prontamente a placenta; por outro lado, apenas mínimas quantidades deste antifúngico atravessam a barreira hematencefálica,

tendo, portanto, pequena penetração no líquido cefalorraquidiano. Pouco se conhece sobre a biotransformação da anfotericina B. A eliminação deste antifúngico se faz de maneira bifásica; assim, a meia-vida inicial da anfotericina B está ao redor de 24 a 48 h e a fase final, por volta do 15º dia após a administração. Pode-se detectar a presença de anfotericina B na urina até 60 dias após a administração.

O Quadro 40.6 mostra as vias de administração da anfotericina B, algumas especialidades farmacêuticas e formas de apresentação. O Quadro 40.7 apresenta alguns esquemas de tratamento, utilizando-se a anfotericina B.

Vários são os efeitos adversos produzidos pela anfotericina B. O efeito indesejado mais comum e mais grave é a toxicidade renal, observada principalmente em cães. Este efeito é consequência do decréscimo da taxa de filtração glomerular, resultante do efeito vasoconstritor produzido pela anfotericina B em arteríolas aferentes. Podem-se verificar hipopotassemia e hipomagnesemia. A administração da anfotericina B deve ser acompanhada de exames dos níveis séricos de potássio, ureia e creatinina, e a diminuição do potássio e/ou o aumento significativo dos níveis séricos de creatinina e ureia indicam a necessidade de suspender, por alguns dias, a administração de anfotericina B; entretanto, ressalte-se que a reversão dos efeitos tóxicos não se faz rapidamente após a suspensão deste medicamento. Recomenda-se ainda a intensa hidratação do paciente, para diminuir a probabilidade de aparecimento dos efeitos nefrotóxicos. Em estágios iniciais do tratamento, tem-se descrito o aparecimento de calafrios e pirexia, que podem ser controlados administrando-se anti-inflamatórios (normalmente dipirona). Não devem ser utilizados anti-inflamatórios não esteroidais do tipo flunixino meglumina, que podem potencializar a toxicidade renal. O processo de injeção frequentemente provoca o aparecimento de tromboflebite, e, devido a este efeito, para se prosseguir o tratamento, normalmente é necessário lançar mão de outras inúmeras veias periféricas.

A anfotericina B não deve ser administrada se o paciente estiver sendo medicado com aminoglicosideos, ciclosporinas e alguns antineoplásicos, uma vez que estes medicamentos podem aumentar os efeitos nefrotóxicos da anfotericina B. Deve-se também evitar a associação desse antifúngico com corticosteroides e glicosídeos digitálicos, pois pode causar hipopotassemia.

QUADRO 40.6 Antibióticos antifúngicos.

Antifúngico	Vias de administração	Especialidades farmacêuticas	Apresentação
Anfotericina B	Intravenosa, tópica	Amphocil®, Fungizon®, Talsutin®, AmBisome®,* Abelcet®,** Amphocil®,***	Creme, pó para infusão
Nistatina	Tópica	Albistin®, Equiderm®,V Mastical®,V Mastiplus intramamário®,V Panalog®,V Previn®,V Micostatin®, Nidazolin®	Pastilhas, suspensão oral, creme vaginal
Griseofulvina	Oral	Fulcin®, Sporostatin®, Fulgreen®	Comprimidos

*, ** e ***Novas formulações de anfotericina B, para reduzir a toxicidade: AmBisome® é o nome comercial da anfotericina B lipossômica; Abelcet® é o nome comercial do complexo lipídico de anfotericina B; Amphocil® é anfotericina B em dispersão coloidal.

QUADRO 40.7 Esquemas de tratamento com anfotericina B.

Vias de administração	Esquemas
Intravenosa	50 a 70 mg/dia de anfotericina B, em 500 a 1.000 mℓ de soro glicosado a 5% 50 mg/dia de anfotericina B, em 10 mℓ de soro glicosado a 5% + 1 2 mℓ de dipirona Aumentar gradativamente a dose de 0,3 a 0,5 mg/dia, não ultrapassando 1 mg/kg/dia 100 a 150 mg de anfotericina B, em 4.000 mℓ de soro glicosado a 5%, em dias alternados
Intratecal	5 a 15 mℓ de anfotericina B, em solução fisiológica

Intrauterina	250 mg/250 mℓ de anfotericina B, em solução fisiológica

Com a finalidade de diminuir a toxicidade da anfotericina B foram produzidas novas formulações: complexo lipídico de anfotericina B, dispersão coloidal da anfotericina B e anfotericina B incoporada em lipossomas. Nesta última preparação a anfotericina B é colocada no interior de lipossomas contendo fosfolípidos, sendo liberada no local da infecção; a eficácia é semelhante à da formulação convencional, mas a toxicidade renal e sistêmica é muito menor. Isto se deve ao fato de os lipossomas permitirem uma passagem seletiva do medicamento para as células fúngicas e menor acesso às células renais. O tempo de meia-vida plasmática da anfotericina B lipossômica varia entre 6 e 10 h, após administração inicial, e aumenta após administração prolongada. Antes de iniciar o tratamento com esta formulação, deve-se administrar uma dose teste de 1 mg do medicamento (se o animal pesar menos que 30 kg deve-se administrar 0,5 mg), para avaliar o risco de reações anafiláticas. A dispersão coloidal da anfotericina B é também usada no tratamento de micoses sistêmicas, sendo que a anfotericina B e o sulfato sódico de colesterol formam um complexo com pequenos discos lipídicos. A dose diária recomendada é de 1 mg/kg, aumentando gradualmente conforme seja necessário. A anfotericina B é indicada para o tratamento das micoses sistêmicas, sendo administrada por via intravenosa.

Todas estas três formulações especiais de anfotericina B têm grande hidrofilicidade, o que permite supor que há grande probabilidade de deposição do medicamento no sítio de infecção e decréscimo de deposição em nível renal; no entanto, deve-se ressaltar que o tratamento com estas formulações diferenciadas deste anfifúngico tem custo elevado.

Nistatina

A nistatina é um antifúngico poliênico, obtido a partir do *Streptomyces noursei*. Este antibiótico praticamente não é absorvido por mucosas ou pele. O uso da nistatina limita-se às micoses de pele e mucosas, inclusive as do sistema gastrintestinal, não sendo absorvida por esta via; além disso, não tem efeito sobre a flora normal do intestino. O espectro de ação é limitado às leveduras.

O Quadro 40.6 mostra as vias de administração da nistatina, algumas especialidades farmacêuticas e formas de apresentação.

Os efeitos adversos produzidos pela nistatina são raros, podendo-se verificar, quando da administração oral, vômitos e diarreia. O uso tópico da nistatina pode produzir irritação.

Antibiótico não poliênico

Griseofulvina

A griseofulvina é um antibiótico antifúngico, não poliênico, isolado a partir de culturas de *Penicillium griseofulvum*. (Ver sua estrutura química na Figura 40.4.) Este antifúngico tem sido utilizado no tratamento de dermatofitoses. A administração da griseofulvina se faz exclusivamente por via oral.

A griseofulvina exerce seu efeito antifúngico de diferentes maneiras. Assim, quando este antifúngico penetra na célula fúngica, causa a ruptura do fuso mitótico, por ligar-se a uma proteína associada aos microtúbulos; este processo inibe a mitose do fungo e, consequentemente, impede o crescimento deste microrganismo. A griseofulvina causa, ainda, alterações morfogenéticas na parede celular. Este antifúngico possui também atividade anti-inflamatória. Não se sabe ao certo se a griseofulvina exerce atividade fungicida ou fungiostática.

Como a griseofulvina é praticamente insolúvel em água, pode-se aumentar a absorção deste antifúngico por meio da administração concomitante com alimentos ricos em gordura. A griseofulvina é amplamente distribuída em fluidos orgânicos, gordura, fígado e músculo. Na pele, a griseofulvina é captada por queratinócitos, onde se incorpora à queratina. Com relação à meia-vida deste antifúngico, parece que há grande variação entre espécies; assim, no ser humano a meia-vida é de aproximadamente 20 h, enquanto em cães está em torno de 45 min. A griseofulvina é biotransformada no fígado, por dealquilação, sendo excretada como glicuronídeo inativo na urina.

O Quadro 40.6 mostra as vias de administração da griseofulvina, bem como algumas especialidades farmacêuticas e formas de apresentação.

As reações adversas mais frequentes produzidas pela griseofulvina são vômito, diarreia e anorexia. Principalmente em felinos, tem-se descrito o aparecimento de anemia, leucopenia e anormalidades neurológicas. O uso de griseofulvina em animais prenhes é totalmente contraindicado, visto ser um potente agente teratogênico, particularmente no primeiro terço da gestação.

Outros antifúngicos

Iodeto de sódio e de potássio

Estes antifúngicos são os mais antigos no tratamento de micoses profundas, nas esporotricoses, sendo, até os dias de hoje, amplamente utilizados. Por outro lado, pouco se sabe sobre seus mecanismos de ação. Tem-se sugerido que tanto o iodeto de sódio quanto o de potássio afetem a resposta imune do hospedeiro, por meio do aumento da atividade do sistema halida-peroxidase, nas células fagocitárias.

O iodeto de sódio e o de potássio têm sido usados no tratamento da esporotricose em cães, gatos e equídeos e são, ainda hoje, recomendados como o tratamento de primeira escolha para esta infecção. Os iodetos são administrados por via oral, indicando-se a dose de 40 mg/kg para cães. Os felinos são mais sensíveis aos efeitos tóxicos produzidos pelos iodetos, aconselhando-se, portanto, a administração destes antifúngicos na dose de 10 mg/kg, 2 vezes/dia.

As reações adversas mais comumente observadas são corrimento oculonasal, vômitos, anorexia, depressão e colapso, sendo este último efeito bastante raro. Aconselha-se que, logo no início do aparecimento de um destes sintomas, o tratamento seja suspenso e que sua reinstituição se faça em dosagens mais baixas.

Tolnaftato (Cremederme®, Dermatisan®, Quadriderm®, Quadrihexal®, Qualiderm®)*

O tolnaftato é uma substância sintética, usada topicamente no tratamento das dermatofitoses. Não exerce atividade antibacteriana nem apresenta ação em *Candida* sp. Pode-se associar o tolnaftato à griseofulvina, para obter-se efeito mais rápido. É ativo apenas em células fúngicas em crescimento.

O tolnaftato pode ser encontrado em concentração a 1%, na forma de creme, gel, pó, aerossol e solução.

Ácido undecilênico (Acidern®, Andriodermol® Dermicutis®, Tridermol®, Micospray®, Micoz®)**

O ácido undecilênico é, em doses normais, um fungiostático, mas, em altas doses e em exposições prolongadas, um fungicida. O ácido undecilênico é empregado no tratamento de várias dermatomicoses.

Concentrações altas, de até 10%, de ácido undecilênico podem ser aplicadas na pele; entretanto, em mucosas, a concentração deste antifúngico não deve ultrapassar 1%. Nas preparações recomendadas, geralmente o ácido undecilênico não é irritante para os tecidos e raramente provoca sensibilização.

O ácido undecilênico está disponível em forma de pó ou em soluções alcoólicas. Geralmente tem sido utilizado em combinação com o undecilenato de zinco e salicilanilida, para promover maior eficácia.

Medicamentos antifúngicos mais recentes

A indústria farmacêutica tem lançado recentemente novos medicamentos antifúngicos. Os principais antifúngicos recém-lançados serão aqui apresentados brevemente; no entanto, deve-se ressaltar que estas substâncias têm sido usadas no ser humano, não sendo encontrados na literatura dados consistentes sobre o uso na terapêutica clínica destes medicamentos nas diferentes espécies animais.

Caspofungina (Cancidas®, Berk® e genéricos)

Este antifúngico é um derivado semissintético da pneumocandina B_0; é o primeiro medicamento liberado para uso terapêutico, pertencente à classe das equinocandinas. Seu mecanismo de ação se faz por meio da inibição seletiva da β-1,3-D-glucano-sintetase, enzima que não está presente em células de mamíferos. Este antifúngico mostra grande eficácia contra *Candida* spp. e também contra *Aspergillus* spp.

Este medicamento tem se mostrado bastante seguro, sendo raros os efeitos colaterais, dentre os quais têm sido relatados febre, tromboflebite, dores de cabeça e elevação de enzimas hepáticas. São muito poucos os dados disponíveis a respeito da associação da caspofungina com outros antifúngicos.

Sertaconazol (Gyno-Zalain®, Sertamizol®, Zalain®)

O sertaconazol é um antifúngico do tipo imidazólico, que vem sendo utilizado no tratamento contra a candidíase e dermatófitos, particularmente em ginecologia. Este medicamento possui também ação contra cocos gram-positivos. A sua apresentação é na forma de cremes e tabletes vaginais, e não há relato, em humanos, de efeitos colaterais devido ao uso deste medicamento.

ANTIVIRAIS

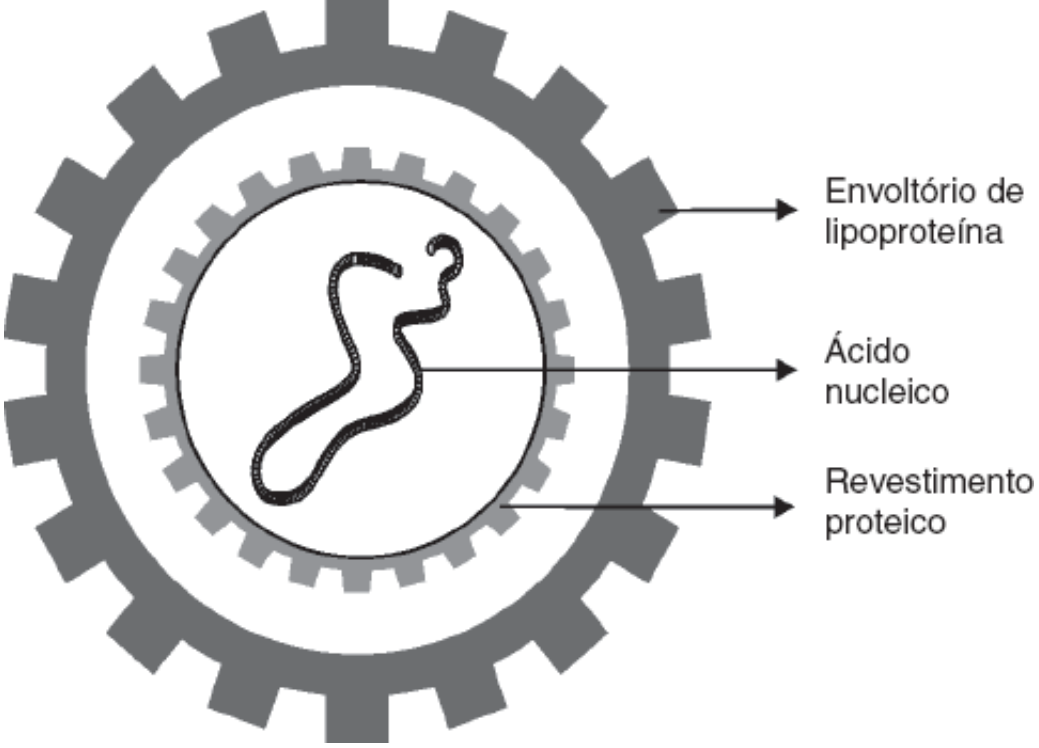
Introdução

Originalmente, o termo **vírus** foi empregado para designar toda e qualquer substância tóxica, até os venenos das serpentes. Posteriormente, este termo foi usado mais especificamente para designar agentes de doenças infecciosas. Somente no fim do século 19, Loeffler e Frosch apresentaram a primeira evidência de que um agente, que podia passar pelos filtros de esterilização da época, seria o responsável por uma doença infecciosa que ocorria em animais biungulados: a febre aftosa. Estes pesquisadores concluíram que a atividade do filtrado não se relacionava com a substância solúvel, e sim com a presença de um agente infeccioso capaz de reproduzir-se; além disso, concluíram que estes agentes seriam tão pequenos que os poros de um filtro que retinha a menor das bactérias não conseguiam retê-los. Esta afirmação foi, posteriormente, confirmada por diversos outros pesquisadores, e estes minúsculos agentes passaram a ser denominados genericamente vírus filtráveis. Gradualmente, a palavra filtrável foi deixando de ser usada e o significado original da palavra vírus foi esquecido. Atualmente define-se vírus como elementos genéticos não celulares que utilizam células vivas para sua replicação.

Os vírus são os menores agentes infecciosos de que se tem conhecimento. São constituídos pelo ácido nucleico, que pode ser de DNA, sendo então denominados DNA-vírus (como, por exemplo, vírus da doença de Aujezky e o papilomavírus), ou RNA (como, por exemplo, vírus da aftosa, da doença de Newcastle e da influenza). Os ácidos nucleicos podem apresentar-se como fita simples ou dupla, dependendo do vírus. O ácido nucleico de ambos os tipos de vírus é envolto por um revestimento proteico (também denominado capsídio). Alguns vírus podem conter ainda um revestimento de lipoproteína envolvendo o capsídio. A partícula como um todo é denominada **vírion** ou **partícula vírica** (Figura 40.5).

As infecções virais representam a maioria dos casos clínicos de doenças infecciosas na clínica humana (ao redor de 60% em países em desenvolvimento) e, provavelmente, na clínica veterinária. Além disso, há grande interesse e muito se tem investido no estudo de algumas infecções virais, em particular aquela produzida pelos retrovírus HIV (*human immunodeficiency virus*), causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (*acquired immune deficiency syndrome* – AIDS). Comparativamente aos agentes antibacterianos, há poucos antivirais disponíveis para uso humano e, até o momento, nenhum destes medicamentos foi registrado para uso em Medicina Veterinária.

Os maiores empecilhos para a descoberta de novos antivirais são, basicamente, a ineficácia dos mesmos quando testados *in vivo* e os efeitos tóxicos que produzem. Estas dificuldades estão estritamente relacionadas à total dependência do vírus pela célula do hospedeiro, pois estes microrganismos não têm metabolismo próprio, nem conseguem replicar-se independentemente. Quando no meio extracelular, as partículas víricas são metabolicamente inertes, não desempenham funções biossintéticas; desta maneira, necessitam entrar na célula do hospedeiro, que pode ser de um animal, vegetal, ou mesmo de uma bactéria, e utilizar o metabolismo desta. Quando o vírus se multiplica, o genoma é liberado da capa proteica, e este direciona a célula do hospedeiro a produzir novas capas proteicas, e assim, sucessivamente, novas partículas são reconstruídas a partir dos novos genomas e capas. A Figura 40.6 esquematiza as fases da infecção viral na célula do hospedeiro, bem como o local de atuação dos antivirais existentes.



■ **Figura 40.5** Componentes básicos da partícula viral.

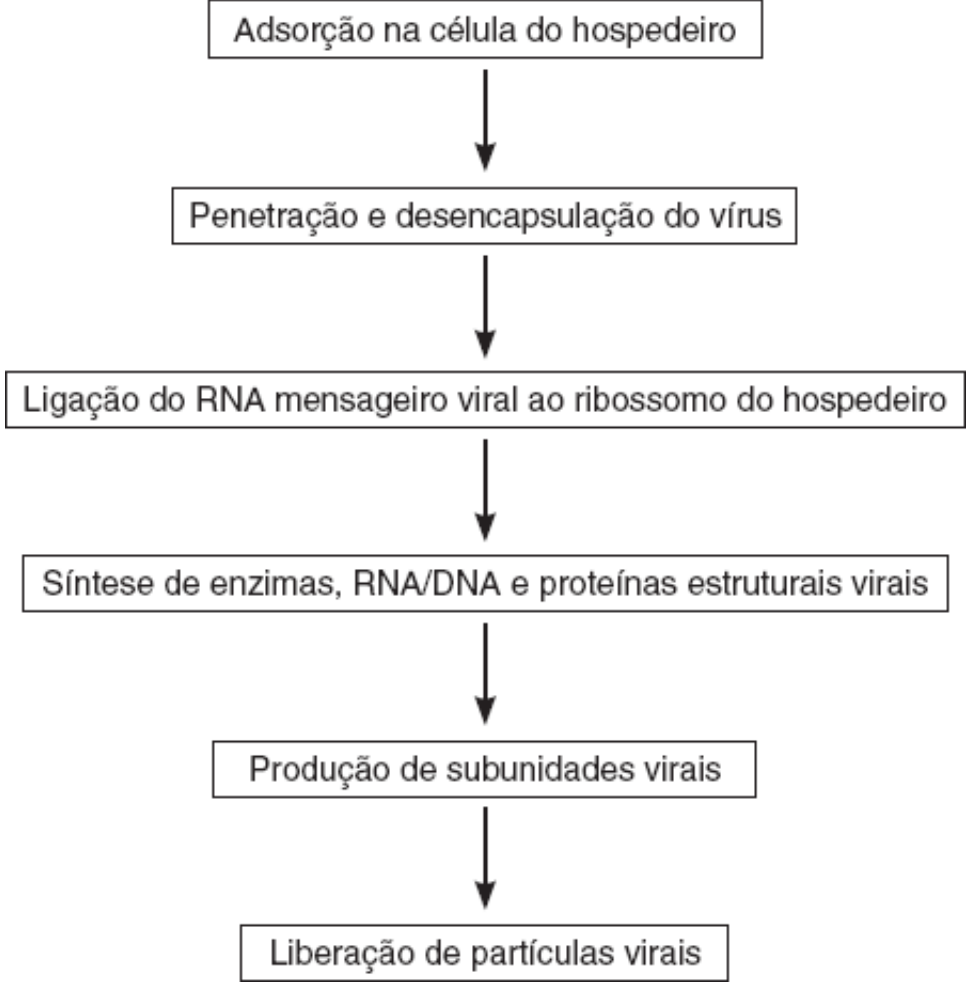
Infelizmente, diferente do que ocorre com o uso de outros medicamentos anti-infecciosos, a aplicação de antivirais de uso humano em Medicina Veterinária é bastante restrita, haja vista a grande variedade de agentes etiológicos de doenças virais entre o homem e os animais. Por outro lado, deve-se considerar que, nos últimos anos, o grande desafio para a descoberta de tratamento eficaz, particularmente da AIDS em humanos, propiciou a pesquisa para a descoberta de muitos medicamentos antivirais. De fato, por exemplo, a patogênese e os sinais clínicos da AIDS são muito similares à doença induzida pelo vírus da leucemia felina (FeLV, *feline leukemia virus*), sendo o gato, inclusive, o modelo animal frequentemente utilizado para pesquisas sobre a AIDS e outras doenças produzidas por retrovírus.

A seguir, serão relacionados os principais antivirais utilizados em Medicina Humana, sendo apontado o eventual uso dos mesmos em patologias produzidas por vírus nos animais. No entanto, deve-se ter em mente que não existe, até hoje, nenhum medicamento antiviral aprovado para uso em medicina veterinária, sendo o controle das infecções por vírus feito, basicamente, de maneira profilática, por meio das vacinas e/ou do uso de antissépticos (ver *Capítulo 34*).

Medicamentos que atuam na fase de interação vírus-membrana celular do hospedeiro

Amantadina (Mantidan®) e rimantadina

A amantadina e sua derivada, a rimantadina, são aminas primárias tricíclicas, usadas no ser humano para o tratamento do vírus da influenza A. Tanto a amantadina quanto a rimantadina apresentam mecanismo de ação semelhante; assim, quando o vírus da influenza se replica dentro da célula do hospedeiro, uma proteína de membrana viral, conhecida como M2, forma um canal iônico, para o influxo de H^+ do endossomo para o vírion antes da fusão da membrana viral com a membrana endossômica; assim, propõe-se que a amantadina e a rimantadina liguem-se à proteína M2 e bloqueiem a atividade do canal iônico, e, portanto, inibam a replicação do vírus.



■ **Figura 40.6** Esquema das fases da infecção viral na célula do hospedeiro.

A administração da amantadina e da rimantadina se faz por via oral, sendo completamente absorvidas no sistema gastrintestinal; entretanto, este processo ocorre de maneira bastante lenta. A meia-vida plasmática da amantadina é de aproximadamente 15 h e a excreção, em sua maioria de forma inalterada, se dá pelos rins. A meia-vida plasmática da rimantidina é de aproximadamente 24 a 36 h, sendo 85% deste antiviral excretados após sofrer biotransformação hepática.

Em Medicina Veterinária, a amantadina vem sendo empregada em alguns casos de virose por influenza, em equinos, por via oral. No entanto, os efeitos por essa via são muito irregulares. Assim, tem sido proposto o uso por via intravenosa, porém, quando da administração por esta via, há o potencial risco de aparecimento de convulsão.

Medicamentos que atuam inibindo a síntese do ácido nucleico

*Vidarabina (Vira-A®)**

A vidarabina (adenina-arabinosídeo), também denominada Ara-A, é uma substância análoga da adenosina. Este antiviral é convertido, por enzimas celulares, ao trifosfato, o qual, por sua vez, inibe a DNA-polimerase humana e viral; consequentemente produz um decréscimo da síntese do DNA viral. Além disso, a vidarabina pode ser incorporada ao DNA viral, retardando sua replicação e bloqueando o alongamento da cadeia de DNA.

A vidarabina é pouco solúvel, devendo ser administrada, em grande volume, por via intravenosa lenta. Tem ampla distribuição no organismo, sendo os níveis deste antiviral, no líquido cefalorraquidiano, de aproximadamente um terço da concentração plasmática. Após a administração, a vidarabina é rapidamente biotransformada em um composto denominado arabinosil hipoxantina, o qual é praticamente desprovido de ação antiviral. É excretada pelos rins, na maior parte como seu metabólito desaminado.

Este antiviral é usado no tratamento de encefalites por herpes simples e no herpes-zóster em pacientes

imunodeprimidos. Além da via parenteral, a vidarabina pode também ser administrada por via tópica, no tratamento de ceratites.

Os principais efeitos colaterais descritos para a vidarabina são náuseas, vômitos e diarreia. Com menor frequência, podem-se verificar ainda distúrbios nervosos, como tremores, ataxia, parestesias, tontura, alucinações, convulsões e coma. Descreveu-se ainda a supressão de medula óssea e cãibras musculares intensas, que perduram por semanas. Por via tópica pode produzir dor, coceira, fotofobia e reações de hipersensibilidade. Tem-se verificado teratogenicidade produzida pela vidarabina, em animais de laboratório, não se recomendando, portanto, seu uso durante a gestação.

Aciclovir (Aciclomed®, Aciclovir – genéricos, Aciveral®, Aviral® Acivirax®, Cicloviral®, Farmanguinhos-Aciclovir®, Heclivir®, Zovirax®, Zoylex®)

A acicloguanosina, também denominada aciclovir, é um nucleosídio análogo da guanosina. Tem mecanismo de ação semelhante ao da vidarabina; entretanto, apresenta maior seletividade. Este antiviral parece ser captado seletivamente por células infectadas por vírus e convertido, mediante um processo de fosforilação, em uma substância polarizada, a qual, por sua vez, sofre ação de várias enzimas (especialmente a timidinoquinase), sendo convertida em sua forma de trifosfato. Este último inibe a polimerase específica do herpes-vírus.

Embora o aciclovir seja apenas parcialmente absorvido pelo sistema gastrintestinal, este antiviral pode ser administrado por via oral; entretanto, menos de um terço do medicamento é absorvido. Utiliza-se o sal sódico para a administração por via intravenosa. É amplamente distribuído pelo organismo, sendo sua concentração no líquido cefalorraquidiano correspondente a 50% da encontrada no plasma. A sua excreção se faz principalmente pelos rins, por filtração glomerular e secreção tubular. O aciclovir pode também ser usado topicamente.

Indica-se o uso do aciclovir, principalmente, para o tratamento das diversas formas clínicas do herpes simples. Pode ainda ser usado profilaticamente em pacientes submetidos a radioterapia ou tratados com medicamentos imunossupressores (estes indivíduos podem apresentar infecção pelo herpes-vírus em consequência da reativação do vírus latente). Embora haja citação na literatura do uso do aciclovir para o tratamento de infecções respiratórias e oculares produzidas por herpes-vírus 1 em felinos, os relatos mostram que os resultados não têm sido satisfatórios, devido à baixa biodisponibilidade. Assim, estudos relativos à formulação farmacêutica do medicamento vêm sendo realizados, objetivando-se melhorar a biodisponibilidade do aciclovir nas diferentes espécies animais,

São mínimos os efeitos indesejáveis produzidos pelo aciclovir. Pode-se verificar, em uma pequena porcentagem, tromboflebite ou formação de bolhas cutâneas. São ainda relatados distúrbios neurológicos, tais como tremores, agitação, desorientação, letargia e parestesia, após a injeção intravenosa. O uso tópico de aciclovir é praticamente isento de efeitos colaterais, sendo a irritação de mucosa e a queimação transitória produzidas pelo polietileno glicol, com o qual o aciclovir é veiculado.

Idoxuridina (Herpesine®)

A idoxuridina, também denominada IDU, é um nucleosídio pirimidínico halogenado, análogo da timidina iodado. O mecanismo de ação exato deste medicamento ainda não está completamente elucidado; entretanto, sugere-se que, após a fosforilação por quinases celulares, a idoxuridina seja incorporada ao DNA, proporcionando um código falso para a futura multiplicação dos vírus ou para a síntese de proteínas ou outros componentes fundamentais para a sobrevivência do vírus.

Devido aos grandes efeitos tóxicos, quando da administração sistêmica, a idoxuridina é utilizada apenas topicamente, em geral dissolvida em dimetilsulfóxido (DMSO), um anti-inflamatório não esteroide (ver detalhes no *Capítulo 20*).

A indicação de uso em seres humanos deste antiviral é para o tratamento de ceratite por herpes simples e infecções por varicela-zóster. Tem sido verificada grande eficácia do uso de idoxuridina na ceratite herpética felina.

A administração da idoxuridina é geralmente bem tolerada; entretanto, poderá causar irritação local. Devido aos efeitos teratogênicos, este medicamento não deve ser usado durante a gravidez. A resistência do vírus a este antiviral se desenvolve rapidamente, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Zidovudina (Biovir®, Farmanguinhos-Zidovudina®, Lafep-Zidovudina®, Lifal-Zidovudina®, Retrovir-AZT®, Revirax®, Virustat®, Zidix®, Zidovir®, Zidoviral®)

A zidovudina, mais comumente conhecida como AZT, é um análogo da timidina, com atividade contra o retrovírus (como, por exemplo, o vírus HIV). Sua ação se faz por meio da inibição da transcriptase reversa. Assim, após a fosforilação por enzimas celulares, este composto compete com trifosfatos celulares que são substratos essenciais para a formação de DNA pró-viral pela transcriptase reversa. O AZT inibe também a α-DNA-polimerase de mamíferos. Entretanto, isto ocorre em concentrações 100 vezes maiores do que aquelas necessárias para a inibição da transcriptase reversa; por outro lado, a γ-DNA-polimerase na mitocôndria da célula do hospedeiro é bastante afetada, e este fato pode explicar os efeitos colaterais produzidos por este antiviral.

A administração da zidovudina se faz principalmente por via oral, mas poderá também ser administrada por via intravenosa. O antiviral tem ampla distribuição no organismo, atingindo o líquido cefalorraquidiano. A meia-vida plasmática do AZT está ao redor de 0,9 a 1,5 h. A maior parte da zidovudina é excretada de forma inativa (glicuronídeo), através da urina. A principal indicação de uso do AZT é na AIDS, promovendo aumento da sobrevida e da atividade do sistema imune e queda da incidência de infecções oportunistas. O AZT vem sendo usado na infecção produzida pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV, *feline immunodeficiency virus*), verificando-se que previne a infecção retroviral, se administrado imediatamente após a exposição ao vírus; além disto, verificou-se, experimentalmente, que a administração prévia de AZT reduz significativamente a replicação viral; portanto, promove melhora imunológica e clínica dos gatos infectados, embora não promova diminuição da viremia. Em relação ao uso do AZT em FeLV, estudos mostram que o emprego do antiviral não tem sido efetivo em doses que não sejam tóxicas.

Para o tratamento da FIV, a dose de AZT é 5 mg/kg, a cada 12 h, por via oral. Durante o período de tratamento, devem ser realizados hemogramas periódicos (semanais no primeiro mês), uma vez que o principal efeito colateral deste medicamento é a anemia não regenerativa. Deve ser preferida a formulação do AZT em cápsulas do que xarope, pois nessa forma medicamentosa a palatabilidade é ruim, podendo provocar vômito.

Deve ser salientado que não há no comércio nacional AZT disponível como produto veterinário registrado no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) para uso veterinário; há apenas medicamento formulado para uso humano obedecendo às normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que, por sua vez, não permite que o médico-veterinário prescreva o AZT (para detalhes, veja *Capítulo 2*).

*Foscarnet (Foscavir®)**

O foscarnet é um composto análogo do pirofosfato, que exibe atividade antiviral contra vários DNA e RNA vírus. Seu mecanismo de ação se faz por meio da inibição da RNA e DNA polimerases (a DNA polimerase do hospedeiro é aproximadamente 100 vezes menos sensível que a DNA polimerase viral), bem como a transcriptase reversa; no entanto, ao contrário da zidovudina, sua inibição não é competitiva, já que o foscarnet se liga principalmente no sítio de ligação do pirofosfato e não no sítio de ligação da base. Este medicamento vem sendo usado experimentalmente na mieloblastose aviária, influenza, leucemia bovina, febre suína africana, entre outras afecções. Em seres humanos vem sendo utilizado no tratamento da herpes e viroses produtoras de imunodeficiência, por isto, vem sendo sugerido que o foscarnet seja empregado na FeLV.

A administração do foscarnet se faz por via oral e sua excreção se faz predominantemente pela urina (90%), sem sofrer biotransformação.

O principal efeito tóxico produzido por este antiviral é a alteração da função renal, verificando-se um aumento dos níveis de creatinina de dois a três vezes aqueles normais. Esta toxicidade pode ser minorada realizando-se a hidratação intravenosa do paciente e ajustando as doses do medicamento, tomando-se como base estas alterações verificadas na creatinina. Além disto, em alguns pacientes tem sido verificada uma queda significante de eletrólitos, particularmente do cálcio, que pode propiciar o aparecimento de convulsões.

Ribavirina (Copegus®, Rebetol®, Ribaviron C®, Ribav®, Ribavirina®, Rebetol®)

A ribavirina, também denominada tribavirina, é um nucleosídio sintético que tem semelhança estrutural com a guanosina. Seu mecanismo de ação não está totalmente esclarecido; parece que este antiviral atua duplamente:

inibindo a formação celular de inosina monofosfato, resultando na depleção intracelular de guanosina trifosfato (GMP); também interferindo na síntese de mRNA viral.

A administração da ribavirina se faz, principalmente, pela via oral, sendo rapidamente absorvida no sistema gastrintestinal. Este antiviral pode também ser administrado por inalação. A ribavirina é biotransformada no fígado e excretada pelas vias urinárias.

Tem amplo espectro de atividade antiviral, tendo ação *in vitro* frente ao DNA e RNA vírus. Tem sido investigado o possível uso de ribavirina na FeLV.

A ribavirina, quando administrada por via oral, pode produzir elevação reversível nos níveis séricos de bilirrubina, ferro e ácido úrico. Os efeitos adversos, quando da administração da ribavirina por inalação, são bastante discretos, verificando-se, apenas em alguns casos, ligeira irritação conjuntival.

Medicamentos que inibem a síntese das proteínas virais

*Metisazona**

A metisazona é um dos primeiros medicamentos antivirais eficazes. Em seres humanos foi utilizada profilaticamente no combate à varíola; entretanto, atualmente, com a erradicação do vírus da varíola, este medicamento caiu em desuso. Tem-se a perspectiva de utilizar a metisazona em Medicina Veterinária contra a hepatite infecciosa, tanto canina como equina, e em bovinos, na doença respiratória, uma vez que este medicamento se mostrou (*in vitro*) eficaz contra o adenovírus.

A administração da metisazona pode ser realizada por via parenteral ou oral. Pouco se sabe sobre sua farmacocinética, tanto no homem como nos animais domésticos.

Os principais efeitos colaterais descritos para a metisazona são náuseas e vômitos.

Imunomoduladores

Interferona

Em 1957, dois pesquisadores, Isaacs e Lindemann, do Instituto Nacional de Pesquisas Médicas, em Londres, investigavam um fenômeno descrito na década de 1930, a interferência entre dois vírus, e, por meio de uma experiência bastante simples, concluíram que a substância que interferia na replicação do outro vírus não estava relacionada com o vírus, mas sim com a célula do hospedeiro. Assim, o primeiro vírus simplesmente induzia a produção de uma substância pela célula do hospedeiro que iria depois interferir (daí a denominação de interferona) na replicação do segundo vírus.

A interferona é uma glicoproteína com peso molecular entre 16 e 32 mil dáltons. Esta substância é, na maioria das vezes, espécie-específica, ou seja, quando a interferona é produzida por células de galinha, impede fundamentalmente a multiplicação de vírus que infectam células desta espécie animal (embora em algumas situações, possa inibir a multiplicação de vírus em outras espécies animais). Portanto, o emprego deste medicamento em Medicina Veterinária fica bastante limitado, uma vez que os custos para a produção são, até o momento, bastante elevados. Por outro lado, a grande vantagem do uso desta substância relaciona-se com sua pouca inespecificidade para combater os diferentes vírus, dentro da mesma espécie animal.

As interferonas atuam induzindo, nos ribossomos das células do hospedeiro, a produção de enzimas que inibem a tradução do mRNA viral em proteínas virais. Além disso, a interferona estimula a atividade citotóxica e fagocítica de macrófagos (ver *Capítulo 54*).

As interferonas são produzidas por linfócitos, macrófagos, fibroblastos e outras células humanas. Existem três tipos de interferonas, distintas tanto química como imunologicamente, sendo denominadas α, β, γ e ω. A interferona a é subdividida em interferona α-2A (Alfainterferona 2A®, Blauferon A®, Roferon-A®) e α-2B (Blauferon B®, Interferona Alfa 2B®); a interferona β também pode ser subdividida em β-1A (Avonex®, Rebif®) e β-1B (Betaferon®). A interferona γ não é produzida comercialmente.

Em seres humanos, a interferona vem sendo empregada no tratamento do papiloma juvenil da laringe, afecções do aparelho respiratório, herpes (zóster e simples), hepatite crônica por vírus B e em alguns tipos de

cânceres (mieloma, carcinoma de mama, osteossarcoma, carcinoma de bexiga e pele). Como já mencionado, pelo alto custo, é ainda pouco viável para se produzir para emprego nas diferentes espécies animais; entretanto, a interferona ω felina vem sendo comercializada em alguns países (Virbagen omega®). Em felinos, é empregada para o tratamento de infecções virais, tais como o calicivírus, FeLV e FIV. É também empregada em cães, na terapia da parvovirose.

Devido à sua característica química (são glicoproteínas), o acesso à farmacocinética da interferona é bastante difícil. Por outro lado, sabe-se que a interferona se distribui por todo o organismo e é detectada no cérebro e no líquido cefalorraquidiano.

Levamisol (Ascaridil®)

O levamisol é um anti-helmíntico, com propriedades imunomoduladoras. Esta substância não tem efeito antiviral direto; atua estimulando células efetoras envolvidas no processo de imunidade de células imunomediadas. Além disso, pode aumentar, indiretamente, a produção de anticorpos. Assim, tem sido proposto que seu mecanismo de ação imunoestimulante se faça alterando a nucleotídio cíclico fosfodiesterase, promovendo decréscimo da monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), e aumentando a degradação da monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). Dessa maneira, os níveis elevados de cGMP nos linfócitos promovem aumento de respostas proliferativas e secretórias, o que promove aumento de quimiotaxia, fagocitose, síntese de linfocinas e ampliação da taxa de linfócito T *helper versus* linfócito T supressor (ver detalhes no *Capítulo 54*).

*Este medicamento não está sendo produzido comercialmente.

BIBLIOGRAFIA

BCC. Research Antifungal drugs: technologies and global markets PHM029D. 2014.

Bennett, J.E. Antifungal agents. In: Hardman, J.G.; Gilman, A.G.; Limbird, L.E. (eds.). *Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill; 2001. p. 1295-1312.

Bergold, A.; Georgiadis, S. Novidades em fármacos antifúngicos: uma revisão. *Visão Acadêmica*, v. 5, n. 2, p. 159 -172, 2004.

Blackwell, M. The fungi: 1, 2, 3... 5.1 million species? *Am J Bot*., v. 98, p. 426-438, 2011.

Boni, E. Mechanism of action of systemic antifungal agents. *J. Am. Acad. Dermatol*., v. 28, p. S28-S34, 1993.

Carrilo-Muñoz, A.; Guisiano, G.; Ezkurra, P.A.; Quindós, G. Sertaconazol: updated review of a topical antifungal agent. *Exp Rev Anti-Infective Ther*., v. 3, p. 333-342, 2005.

Carwright, R.Y. Use of antibiotics-antifungals. *Brit Med J.,* v. 2, p. 108-11, 1978.

Cho, Y.K. Systemic new antifungal agents. *Korean J Med Mycol*., v. 8, p. 147-156, 2003.

Costa, E.O.; Benites, N.R.; Melville, P.A.; Venzon, P.; Diniz, L.S.M.; Colabuono, P. Dermatomicose em chinchilas. *Clínica Veterinária*, v. 2, n. 6, p. 14-17, 1997.

Costa, E.O.; Coutinho, S.D.; Teixeira, C.M. Dermatite por *Candida albicans* em cão. *Rev Microbiol*., v. 16, p. 113-116, 1985.

Costa, E.O.; Diniz, L.S.M.; Benites, N.R.; Coutinho, S.D.; Carvalho, V.M.; Dutra, L.F.; Serra, E.G. Surtos interespecíficos de dermatomicoses por *Microsporum canis* e *Microsporum gypseum*. *Rev Saúde Pública*, v. 28, p. 337-340, 1994.

Costa, E.O.; Diniz, L.S.M.; Carvalho, V.M.; Coutinho, S.D.A.; Benites, N. R. Dermatoses observadas no homem, animais de laboratório, domésticos e silvestres. Levantamento retrospectivo. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 47, n. 4, p. 601-607, 1995.

Costa, E.O.; Diniz, L.S.M.; Fava Neto, C. Ecological aspects of fungal and bacterial infections of wild mammals in South America. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, v. 52, n. 4, p. 137-140, 1997.

Costa, E.O; Diniz, L.S.M.; Fava Neto, C. The prevalence of positive intradermal reactions to paracoccidioidin in domestic and wild animals in São Paulo, Brazil. *Vet Res Com*., v. 19, p. 127-130, 1995.

Crumpacker, C.S. Molecular targets of antiviral therapy. *N Engl J Med*., v. 321, p. 163-171, 1989.

Fisher, M.C. Emerging fungal threats to animal, plant and ecosystem health. *Nature*, v. 484, p. 186-194, 2012.

Foy, D.; Trepanier, L.A. Antifungal treatment of small animal veterinary patients. *Veterinary Clinics of North America*, v. 40, p. 1171-1188, 2010.

Golgher, R.R. Interferons. *Ciência Hoje*, v. 2, p. 54-60, 1983.

Grant, S.M.; Clissold, S.P. Fluconazol: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses. *Drugs*, p. 877-917, 1990.

Gunderson, S.M. Voriconazol: a novel antifungal. *J Pharm Tech*., v. 19, p. 97-108, 2003.

Gustafson, D.P. Antiviral therapy. *Vet Clin N Am*. *(Small Animal Practice),* v. 16, p. 1181-1186, 1986.

Hartmann, K; Wooding A.; Bergmann, M. Efficacy of antiviral drugs against feline immunodeficiency virus. *Vet Sci*., v. 2, p. 456-476, 2015.

Hill, P.B.; Moriello, K.A.; Shaws, S.E. A review of systemic antifungal agents. *Vet Dermatol*., v. 6, p. 59-66, 1995.

Johnson, M.D.; Perfect, J.R. Caspofungin: first approved agent in a new class of antifungals. *Exp O Pharmacot*., v. 4, p. 807-823, 2003.

King, D.H. Advances in antiviral chemotherapy. *JAVMA,* v. 185, p. 1115-1117, 1984.

Lemetayer, J.D.; Dowling, P.M., Taylor, S.M., Papich, M.G. Pharmacokinetics and distribution of voriconazol in body fluids of dogs after repeated oraldosing. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 38, p. 451-456, 2015.

Lewis, R. Current concepts in antifungal phasmacology. Mayo Clinic Proceedings. v. 86, n. 8, p. 805-817, 2011.

Marimon, R.; Cano, J.; Gené, J.; Sutton, D.A.; Kawasaki, M.; Guarro, J. *Sporothrix brasiliensis, S. globosa,* and *S.mexicana* three new *Sporothrix* species of clinical interest. *J Clinical Microbiol*., v. 45, n. 10, p. 3198-3206, 2007.

Maschmeyer, G.; Glasmacher, A. Pharmacological properties and clinical efficacy of a recently licensed systemic antifungal caspofungin. *Mycoses*, v. 48, p. 227-234, 2005.

Medoff, G.; Brajtburg, J.; Kobayashi, G.S. Antifungal agents useful in therapy of systemic fungal infections. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*., v. 23, p. 303-330, 1983.

Midgley, G.; Clayton, Y.M.; Hay, R.J. *Micologia médica*. 1 ed. São Paulo: Manole; 1998. 153 p.

Minneman, K.; Wecker, L. Brody – *Farmacologia humana*. 4. ed. Elsevier; 2006. 744 p.

Moriello, K.A. Feline dermatophytosis: recent advances and recommendations for therapy. *Vet Clin N Am*. *(small animal practice)*, v. 25, p. 901-921, 1995.

Moriello, K.A. Ketaconazol: clinical pharmacology and therapeutic recommendations. *JAVMA*, v. 188, pp. 303-306, 1986.

Murray, P.; Rosenthal, K.; Pfealler, M. *Microbiologia médica*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.

Odds, F.C. Itraconazol – a new oral antifungal agent with a very broad spectrum of activity in superficial and systemic mycoses. *J Dermatol Science*, v. 5, p. 65-72, 1993.

Polak, A. The past, present and future of antimycotic combination therapy. *Mycoses*, v. 42, p. 335-370, 1999.

Prescott, J.F.; Baggot, J.D. *Terapêutica antimicrobiana veterinária*. Acribia S.A. Zaragoza, 1999.

Rang, H.; Dale, M.; Ritter, J.; Flower, R.; Henderson, G. *Farmacologia*. 7. ed. Elsevier; 2012, 768 p.

Ringel, S.M. New antifungal agents for the systemic mycoses. *Mycopathologia*, v. 109, p. 75-87, 1990.

Rochette, F.; Engelen, M.; Vanden-Bossche, H. Antifungal agents of use in animal health – practical applications. *J Vet Pharmacol. Therap*., v. 26, p. 31-53, 2003.

Weller, I.V.D. ABC of AIDS: treatment of infections and antiviral agents. *Br Med J*., v. 295, p. 200-203, 1987.

WHO. Model prescribing information. *Drugs used in skin diseases*. Geneva; 1997.

Wiebe, V.J. *Drug therapy for infectious diseases of the dog and cat*. Oxfor: Wiley-Blackwell; 2015.

Yonga, G. Current drug therapy of systemic mycoses: a review. *E Afr Med J*., v. 72, p. 394-398, 1995.

_____

*A apresentação do tolnaftato é sempre em associações.

**A apresentação do ácido undecilênico é sempre em associações.

*Medicamento não produzido no país.

*Medicamento não produzido no país.

*Este medicamento não está sendo produzido comercialmente.

41

Uso de Antimicrobianos na Mastite

Elizabeth Oliveira da Costa Freitas Guimarães | Felipe de Freitas Guimarães

INTRODUÇÃO

A mastite é uma enfermidade complexa e de etiologia múltipla; consiste na inflamação da glândula mamária que pode ser de ordem fisiológica, traumática, alérgica, metabólica, hormonal e, principalmente, infecciosa. A doença impacta negativamente a pecuária leiteira, tanto pelos prejuízos econômicos, como pela redução na produção e pelo comprometimento da qualidade do leite. Preocupa também pelos graves reflexos em saúde pública devido à transmissão de agentes etiológicos de zoonoses.

A mastite interfere diretamente na produção leiteira tanto em quantidade quanto em qualidade, determinando modificações na composição do leite. Estas alterações estão relacionadas ao grau de lesão e extensão do processo inflamatório, que é dependente da patogenicidade do agente etiológico. A mais constante manifestação é a redução da produção de leite na glândula mamária acometida, devido a danos no tecido secretor, alteração na permeabilidade capilar, que acarreta comprometimento da capacidade de síntese e, portanto, diminuição dos constituintes do leite que são sintetizados na glândula mamária, tais como: gordura, caseínas, lactose. Por outro lado, ocorre um aumento dos elementos de origem sanguínea, como: albumina, imunoglobulinas, células de defesa, cloreto, sódio, ácidos graxos livres. Devido a estas alterações, o leite torna-se inadequado para consumo e produção de derivados, podendo ser rejeitado na plataforma da usina.

O leite e seus derivados ocupam um importante papel na nutrição do homem. Um litro de leite por dia supre todas as necessidades de proteína de crianças até 6 anos de idade, mais de 60% das necessidades proteicas dos adolescentes e 50% das necessidades proteicas dos adultos. Em relação ao cálcio, o consumo de 1 ℓ de leite diário supre 100% das necessidades.

A produção de leite nacional é da ordem de 37,2 bilhões de litros/ano (dados do ano de 2015), sendo o quarto maior produtor mundial em volume de leite produzido e vem paulatinamente passando de importador a exportador. O rebanho leiteiro dos EUA, que é de aproximadamente 9,5 milhões de vacas, é menor que o brasileiro, mas a produção americana, de 93,4 bilhões de litros/ano, é bem maior que a do Brasil. Esta baixa produtividade determina sérias consequências econômicas e sociais, sendo reflexo de vários fatores, como: potencial genético, manejo inadequado, mão de obra não qualificada, baixa tecnologia, política econômica ineficiente e problemas sanitários do rebanho, sendo a mastite uma das principais causas.

Estimativas feitas em vários países indicam perdas da ordem de 10 a 15% da produção devido à mastite. A perda econômica por mastite nos EUA é de aproximadamente 180 a 200 dólares por vaca anualmente. Considerando-se que o rebanho leiteiro nesse país é de 9,5 milhões de bovinos leiteiros, o prejuízo estimado é de cerca de US$ 1,8 a 2,0 bilhões.

Estudo realizado no Brasil, avaliando os prejuízos acarretados pela mastite subclínica, estimou o custo anual médio por vaca/ano e por rebanho leiteiro/ano, em população de 2.208 vacas leiteiras. O custo da prevenção de mastite foi em média de US$ 23,98/vaca/ano, e as perdas por mastite subclínica foram estimadas em média de US$ 317,38/vaca/ano. O custo total da prevenção de mastite em média para o produtor foi estimado em US$

1.558,59/rebanho leiteiro/ano. Os custos para os produtores devido aos casos de mastite subclínica foram estimadas em média de US$ 20.611,32/rebanho leiteiro/ano.

A mastite clínica pode ser aguda, apresentando sintomatologia evidente de processo inflamatório (edema, dor, calor, rubor) e alterações das características do leite, ao passo que na mastite crônica observam-se fibrosamento do tecido mamário e alterações no leite. De sintomatologia não tão evidente, a mastite subclínica caracteriza-se pela diminuição da produção leiteira, sem que, contudo, se observem sinais de processo inflamatório ou fibrosamento. Esta é a causadora dos maiores prejuízos na produção leiteira; estima-se que, para cada vaca com mastite clínica, existam até nove, ou mais, com mastite subclínica.

Na atualidade, a questão da "qualidade e segurança" dos alimentos tem recebido maior atenção. A legislação brasileira que trata especificamente do assunto leite e seus derivados passou por um recente processo de modernização, pela criação da Instruções Normativa (IN) nº 51 e, posteriormente, nº 62 do Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA), para acompanhar as tendências mundiais e introduzi-las no setor nacional como um todo. A IN nº 51 foi assinada em setembro de 2002, em substituição à legislação de 1952. As novas normas da IN nº 62 que entraram em vigor em 2011, nos estados do Sul, Sudeste e Centro-Oeste, e a partir de 2013 para os demais estados, estabeleceram índices mais rígidos de contagem de células somáticas, contagem bacteriana e detecção de resíduos de antimicrobianos no leite. A presença de resíduos de antimicrobianos no leite está estreitamente associada ao tratamento de mastite, e o aumento de células somáticas no leite é determinado pela ocorrência de mastite.

Os principais microrganismos (agentes etiológicos) da mastite foram convencionalmente classificados, quanto a sua origem e modo de transmissão, em dois grupos: microrganismos contagiosos ou transmissíveis, transmitidos principalmente durante a ordenha, que são também denominados "vaca-dependentes", presentes principalmente no corpo do animal com ou sem mastite; e os chamados microrganismos ambientais, ubiquitários, presentes no ar, cama, água e fezes.

Estão incluídos no primeiro grupo: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae, Staphylococcus aureus, Staphylococcus* spp. e *Corynebacterium bovis.*

No segundo grupo encontram-se: *Streptococcus uberis*, os outros estreptococos ambientais e *Enterococcus* spp., bactérias da família Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp. etc.), *Trueperella pyogenes, Pseudomonas* spp. e outros microrganismos ubiquitários tais como fungos, leveduras e ainda algas aclorofiladas (*Prototheca* spp.).

No Quadro 41.1 estão agrupados os principais agentes etiológicos da mastite bovina e o nível de ocorrência, expresso em porcentagem, de acordo com os resultados de levantamentos realizados em propriedades leiteiras brasileiras.

Entre as mastites, a infecciosa tem maior importância não só pelo comprometimento econômico, mas no contexto da saúde pública, devido à veiculação de patógenos pelo leite, por ser contagiosa e apresentar baixa porcentagem de cura espontânea, não é autolimitante e pode evoluir eventualmente para um quadro de septicemia e, em alguns casos, levar o animal acometido à morte.

QUADRO 41.1 Frequência (em porcentagem) de agentes etiológicos das mastites clínicas e subclínicas isolados em propriedades leiteiras brasileiras.

	Costa *et al*. (2001)[a]		Guimarães (2011)[b]
Agente etiológico	Mastite clínica* (4.638 amostras)	Mastite subclínica** (36.631 amostras)	Mastite subclínica (1.318 amostras)
Staphylococcus spp. (total)	22,7[1]	28,8[2]	36,4
Staphylococcus aureus			12,5
Streptococcus spp. (total)	33,03	19,44	23,3
Streptococcus agalactiae			9,7

Corynebacterium spp.	30,25	42,15	31,8
Fungos	1,6	0,7	0,4
Prototheca spp.[6]	8,3	1,2	0
Enterobacteriaceae (total)	1,8	0,3	6,7
E. coli	0,3	0,1	2,1
Klebsiella	0,6	0,1	4,1
Citrobacter	0,13	0,01	0,3
Shigella	0,04	0,01	0
Proteus	0,04	0,01	0
Enterobacter	0,06	0,01	0,4
Salmonella	0	0,01	0
Serratia	0,04	0,01	0
Nocardia spp.[6]	0,7	0,11	0,3

Fontes: [a]Costa *et al.* (2001): amostras de leite de 27.490 vacas leiteiras pertencentes a 287 propriedades leiteiras; [b]Guimaraes (2011): amostras de leite de 1.148 vacas leiteiras pertencentes a 10 propriedades leiteiras. [1]73,62% coagulase-positivos. [2]72,49% coagulase-positivos. [3]56,76% *S. agalactiae*; 31,04% *S. dysgalactiae*; 12,2% *S. uberis*. [4]56,66% *S. agalactiae*; 32,20% *S. dysgalactiae*; 11,14% *S. uberis*. [5]Predominantemente *Corynebacterium bovis*. Seguem outras espécies desse gênero, isoladas de casos de mastite neste estudo: *Corynebacterium haemolyticum* (atual *Arcanobacterium haemolyticum*). Vale referir que os casos de mastite com isolamento de *Trueperella pyogenes* (anteriormente *Arcanobacterium pyogenes*) não estão incluídos, mas sim entre outros microrganismos. [6]Para Mastites de difícil tratamento, recomenda-se descarte ou segregação dos animais acometidos. *Patógenos contagiosos: 85,90%; patógenos ambientais: 12,79%. **Patógenos contagiosos: 90,32%; patógenos ambientais: 2,48%. Costa *et al.* (2001): outros microrganismos isolados com menor frequência: *Micrococcus* spp., *Chromobacterium* spp., *Alcaligenes* spp., *Aeromonas* spp., *Haemophilus* spp., *Flavobacterium* spp., *Kurthia* spp., *Moraxella* spp., *Branhamella* spp., *Bordetella* spp., *Plesiomonas* spp., *Pseudomonas* spp., *Bacillus* spp., *Levinea* spp., *Trueperella pyogenes*, *Actinobacter* spp., *Peptococcus indoliticus*.

O leite de uma glândula mamária normal, não infectada, contém macrófagos, polimorfos nucleares neutrófilos (PMN) e linfócitos, mas a contagem de células somáticas (CCS) não ultrapassa 50.000 células/mℓ de leite. Quando há processo inflamatório, este número aumenta, principalmente devido ao maior afluxo de PMN. Em casos de mastite clínica, a CCS pode atingir a taxas superiores a 5.000.000 células/mℓ de leite.

A invasão por microrganismos do tecido glandular provoca lesão tecidual com consequente ativação da cascata do ácido araquidônico, ativando cascata de complemento e outros mecanismos de defesa, humoral e celular. A resposta inflamatória na glândula mamária é constituída de 80 a 90% por células PMN. A migração de células para o leite é detectável após três horas do início do processo inflamatório, constituindo a defesa inicial. Desta forma, a intensidade do processo inflamatório é expressa por elevação da CCS.

No Quadro 41.2 podem-se observar altos valores da CCS em casos de mastite subclínica causada por diferentes microrganismos do gênero *Staphylococcus*, em que se verifica que os valores máximos de CCS detectados nos casos de mastite por *S. aureus,* considerado patógeno maior ($8.633,0 \times 10^3$ células/mℓ), foram semelhantes aos observados em casos de mastite por algumas espécies de *Staphylococcus* coagulase-negativo (SCN) ($8.650,0 \times 10^3$ células/mℓ) e outros *Staphylococcus* coagulase-positivos (SCP), anteriormente considerados como patógenos de importância secundária ou patógenos menores na mastite bovina. Os resultados apresentados permitem verificar o impacto na qualidade do leite representado pela ocorrência de mastites por estes microrganismos, uma vez que várias espécies apresentaram medianas maiores e/ou próximas a um milhão de células somáticas por mililitro de leite (*S. hyicus, S. xylosus, S. hominis, S. schleiferi* subsp. *schleiferi, S. warneri, S. sciuri* subsp. *sciuri*), mostrando a capacidade de os SCN suscitarem processo

inflamatório de elevada intensidade refletido pela resposta celular.

Além de constituir parâmetro de qualidade do leite, a CCS reflete a intensidade do processo inflamatório da glândula mamária, o qual resulta da interação parasita-hospedeiro; portanto, determina a evolução da mastite em formas clínicas, agudas, subagudas e hiperagudas ou crônicas. Os protocolos de tratamento de mastite são instituídos de acordo as formas de evolução, ou seja, os esquemas de tratamento em relação às vias de administração e o uso ou não de anti-inflamatórios terão como critério de adoção as diferentes formas de evolução. Assim, os casos de mastite infecciosa clínica, ainda que os animais estejam em lactação, deverão ser submetidos à antibioticoterapia. Entretanto, nos casos de mastite subclínica, o tratamento internacionalmente recomendado é a antibioticoterapia na secagem, no final da lactação, pela via intramamária ou sistêmica.

Em casos de mastite clínica aguda e superaguda é mandatório utilizar sempre o tratamento sistêmico para prevenir bacteriemia e/ou septicemia, que poderá ser associado ou não ao tratamento intramamário. Ainda, nos casos superagudos há a necessidade de serem utilizados anti-inflamatórios esteroides e hidratação parenteral, para evitar óbito. Já nos casos de mastite clínica subaguda poder-se-á optar pela utilização de tratamento sistêmico ou intramamário. E em casos crônicos devem ser associados tratamentos por via sistêmica com os intramamários, pois foi verificado que há um aumento de 50% nas taxas de cura, com associação das duas vias de administração.

QUADRO 41.2 Contagem de células somáticas (CCS) de amostras de leite de glândulas mamárias bovinas infectadas por espécies de *Staphylococcus* coagulase-negativo (SCN) e *Staphylococcus* coagulase-positivo (SCP) em propriedades leiteiras de regiões do estado de São Paulo.

Agente etiológico	Contagem de células somáticas – CCS (10^3/mℓ)		
	Mediana	Mínimo	Máximo
***Staphylococcus* coagulase-negativo (SCN)**			
S. epidermidis	465,0	19,0	2.158,0
S. hyicus	472,0	48,0	8.633,0
S. warneri	472,0	45,0	5.904,0
S. xylosus	838,0	105,0	4.465,0
S. haemolyticus	348,5	200,0	2.308,0
S. cohnii subsp. *cohnii*	436,0	387,0	1.582,0
S. pasteuri	108,0	30,0	343,0
S. sciuri subsp. *sciuri*	1.240,5	73,0	1.373,0
S. hominis	459,0	22,0	6.706,0
S. schleiferi subsp. *schleiferi*	134,0	45,0	5.324,0
S. saprophyticus subsp. *saprophyticus*	460,0	368,0	1.000,0
S. simulans	712,0	310,0	1.572.0
S. saccharolyticus	458,0	300,0	616,0
S. lugdunensis	207,5	86,0	329,0
***Staphylococcus* coagulase-positivo (SCP)**			

S. aureus	972,5	26,0	8.650,0
S. intermedius	1.211,5	33,0	7.496,0
S. hyicus	582,0	60,0	3.322,0
S. schleiferi subsp. *coagulans*	2.199.0	15,0	6.597,0

Fonte: Guimarães (2011) – 1.318 amostras de leite de mastite subclínica provenientes de 1.148 vacas leiteiras de dez propriedades leiteiras.

MASTITE E SAÚDE PÚBLICA

Os patógenos na mastite constituem problema de relevância em saúde pública devido ao risco potencial da transmissão destes para o ser humano pelo leite e/ou derivados lácteos e pela capacidade de algumas espécies produzirem toxinas, como é caso das enterotoxinas de *S. aureus*. Além disso, a alta resistência aos antimicrobianos de alguns desses microrganismos é considerada evento bastante relevante.

Além dos patógenos clássicos de mastite, os microrganismos emergentes na etiologia do processo vêm sendo estudados pelo risco não só aos animais, como aos seres humanos. À semelhança de *S. aureus,* a emergência de SCN na etiologia da mastite consiste sério problema à saúde do consumidor em virtude da produção de fatores de virulência, tais como as enterotoxinas termoestáveis, que são resistentes à pasteurização e mesmo à fervura, e quando presentes no alimento determinam sérios casos de intoxicações alimentares. Já foi estabelecido ser necessário menos de 1 mg de toxina para desencadear os sinais característicos de intoxicação estafilocócica. O período de incubação da intoxicação por enterotoxinas estafilocócicas após a ingestão do alimento contaminado é curto e os sintomas variam de acordo com a suscetibilidade individual, sendo mais graves em recém-nascidos, idosos e pessoas acometidas de doenças imunossupressoras.

Estudos recentes, realizados no Brasil, evidenciaram uma relevante frequência de SCN isolados de casos de mastite carreando genes codificadores de enterotoxinas, destacando o potencial de intoxicação alimentar causada por estas espécies (Quadro 41.3). Em situações de alto risco, tais como o leite produzido com contagem bacteriana total maior do que os níveis de regulamentação e armazenado sob temperaturas inadequadas, o monitoramento da contaminação com SCN deve ser importante para proteger a saúde humana. Nestes estudos foram detectados genes codificadores para enterotoxinas clássicas (*SEA, SEB, SEC, SED*) e outras enterotoxinas (*SEE, SEG, SEH, SEI, SEJ, SEK, SEL, SEM, SEN, SEO, SEP, SEQ*) em 175 (58%) dos 300 *Staphylococcus* spp. isolados de casos de mastite bovina. Estes genes foram detectados em 109 (73%) dos SCN isolados, sendo significativamente maior que em 66 (44%) dos SCP.

A resistência bacteriana aos antimicrobianos é um fenômeno genético relacionado à existência de genes que codificam diferentes mecanismos bioquímicos, impedindo a ação de diversos medicamentos (para detalhes sobre resistência bacteriana, ver *Capítulos 33* e *51*). Constitui relevante problema de saúde pública pela ocorrência de transmissão cruzada interespecífica e heteroespecífica de linhagens resistentes, principalmente via consumo de alimentos de origem animal.

Mastites causadas por *Enterococcus* spp. (classificados como estreptococos pertencentes ao grupo D de Lancefield) são caracterizadas por infecções intramamárias subclínicas de longa duração, associadas aos episódios clínicos frequentes. São ainda escassos os dados da literatura científica e/ou provenientes de relatos de campo, mas todos referem que o tratamento de mastites causadas por *Enterococcus* spp. é em geral frustrante. Uma das principais razões atribuídas à baixa taxa de cura observada seria a resistência desses patógenos aos antimicrobianos de eleição rotineiramente utilizados para o tratamento de mastite, como as penicilinas semissintéticas e cefalosporinas.

QUADRO 41.3 Detecção de genes codificadores de enterotoxinas em linhagens de *Staphylococcus* coagulase-negativo (SCN) e *Staphylococcus* coagulase-positivo (SCP) isoladas de 300 casos de mastite bovina de propriedades leiteiras de São Paulo.

Agente etiológico	Gene positivo (%)	Total
SCN	109 (72,7)	150
SCP	66 (44,0)	150
Total	175 (58,3)	300

Fonte: Guimaraes (2015) – P < 0,0001, teste de Fisher, em relação aos genes codificadores entre SCN e SCP.

MASTITE E ANTIMICROBIANOS

Um programa efetivo de controle da mastite deve ter como base, principalmente, as medidas de prevenção. É importante utilizar a terapia, com o objetivo de auxiliar as defesas específicas e inespecíficas do animal na eliminação do microrganismo invasor. O sucesso terapêutico deve ser avaliado mais pela redução dos sintomas clínicos que pela total eliminação do patógeno da glândula. O melhor parâmetro da eficácia do tratamento é, em última análise, a produção de leite.

A adoção da antibioticoterapia para mastite deve visar à eficácia terapêutica e aos benefícios econômicos, tanto do ponto de vista do aumento da produção, como na redução de fontes de infecção (quartos infectados).

O tratamento medicamentoso ideal da mastite seria aquele que pudesse controlar todos os processos infecciosos do úbere e não deixasse resíduos no leite. O tratamento efetivo e de curta duração depende do uso correto dos medicamentos e, portanto, para isso há necessidade de sólido conhecimento das propriedades farmacológicas dos antimicrobianos.

A antibioticoterapia em vacas em lactação reduz o número de microrganismos patogênicos no leite após o tratamento, aumenta o número de quartos que retornam à normalidade em mais curto intervalo de tempo e aumenta o número de quartos sadios. O aumento da taxa de cura contribui para a longevidade do animal na propriedade leiteira e determina maior retorno econômico do proprietário e primordialmente melhora o bem-estar do animal. Consequentemente, todos esses benefícios irão contribuir positivamente para qualidade do leite, reduzindo a fonte potencial de microrganismos e determinando um decréscimo no nível de CCS, parâmetro indicativo de qualidade do leite.

Sob o ponto de vista custo/benefício, o número de dias de tratamento de mastite clínica com antimicrobianos, sistêmicos e/ou intramamários, não deveria ultrapassar a 5, uma vez que no intervalo de 3 a 5 dias ocorrem os maiores índices de cura clínica. Deve-se acrescentar a isso o benefício paralelo de um menor período de descarte de leite. Aqueles casos em que não se obtém sucesso nesse esquema de tratamento devem ser reavaliados, sendo as amostras de leite submetidas aos exames microbiológicos, tanto para realizar antibiogramas como para estabelecer a natureza dos microrganismos (bactérias, fungos ou algas) envolvidos nas mastites resistentes aos tratamentos utilizados, uma vez que esses fatores podem estar interferindo diretamente com a eficácia terapêutica.

Formulações intramamárias

Quando da administração de medicamentos pela via intramamária, devem-se considerar os seguintes aspectos: formulação farmacêutica e características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos medicamentos.

A fórmula farmacêutica destes medicamentos é elaborada de acordo com o uso terapêutico. Os veículos utilizados nas preparações influem diretamente na difusão do antimicrobiano, como, por exemplo, a polivinilpirrolidona, que favorece a difusão. Assim, no tratamento da mastite de animal em lactação é desejável que o medicamento tenha persistência curta na glândula, pois reduz a presença de resíduos no leite após o tratamento, favorecendo a liberação para o consumo; para tanto é recomendado antimicrobiano em veículo aquoso, e sendo o leite uma suspensão aquosa, há melhor difusão do medicamento. Ao contrário, para tratamento de vacas em fase de interrupção da lactação (animais em período de secagem) é desejável longa persistência dos antimicrobianos. Com este objetivo, geralmente se associa à formulação óleo mineral com monoestearato de alumínio a 3%. Além disso, deve-se aumentar a concentração do antimicrobiano na

formulação; especialidades farmacêuticas para vacas no período de secagem contêm mais de 300 mg de cloxacilina (500 a 1.000 mg), e para vacas em lactação contêm 200 mg. Também é necessário considerar a solubilidade dos antimicrobianos; por isso, nos produtos destinados ao tratamento de vacas na secagem utilizam-se geralmente sais insolúveis.

As propriedades físico-químicas dos medicamentos são levadas em consideração na farmacocinética por influírem na concentração que atinge a glândula. Assim, antimicrobianos injetados pelo canal do teto difundem-se rapidamente e, em consequência, atingem toda a glândula e podem ser absorvidos do úbere para a corrente sanguínea e vice-versa, dependendo do grau de ligação às proteínas e pK_a do medicamento.

Outra característica a ser considerada é a farmacodinâmica, que relaciona interação do medicamento com o microrganismo, dentro do compartimento-alvo; por exemplo, a ação antimicrobiana dentro do tecido glandular mamário inflamado, que é diferente do tecido glandular normal. Assim, o pH do leite normal é de 6,4 a 6,8, portanto ligeiramente ácido; na glândula mamária com mastite, pelo aumento da permeabilidade vascular, o pH torna-se ligeiramente alcalino, aproximando-se do pH do plasma, de 7,2 a 7,4. Por outro lado, quando a mastite é causada por microrganismos fermentadores de lactose, na dependência do número destes microrganismos na glândula, o pH pode apresentar-se mais ácido ou não apresentar alteração.

Propriedades desejáveis de um antimicrobiano de uso intramamário

A administração do antimicrobiano pela via intramamária é o método mais frequente de tratamento da mastite bovina.

Para vacas em lactação. Deve-se utilizar um antimicrobiano com as seguintes características: pouco irritante, baixa concentração inibitória mínima (CIM), baixo grau de ligação com proteínas, baixo grau de ionização no úbere, liberação rápida e baixa persistência (veículo aquoso ou oleoso).

Para vacas no período de secagem. Deve-se escolher um antimicrobiano com as seguintes características: ter ação bactericida, ter alto peso molecular, não ser irritante, ter alto grau de ligação às proteínas e ter estabilidade em relação à atividade antimicrobiana. Além disso, estes antimicrobianos devem ser administrados em veículo de eliminação e absorção lenta.

Entre os antimicrobianos que apresentam boa difusão quando aplicados por via intramamária estão: penetamato (penicilina G 2-dietilamino etil éster de hidroiodeto), ampicilina, amoxicilina, novobiocina, eritromicina, tilosina. Entre aqueles que apresentam difusão moderada estão: penicilina G, cloxacilina e tetraciclinas. São citados entre os que apresentam pouca difusão: estreptomicina e neomicina. O cloranfenicol e os nitrofuranos, embora fossem eficientes para o combate aos microrganismos, foram proibidos para emprego em animais de produção em nosso país no ano de 2003.

O tamanho da cânula a ser introduzida através do teto tem sido muito estudado e já se comprovou que a introdução distal de apenas 2 a 3 mm no canal do teto está associada a menor número de infecções que a inserção de cânulas mais longas. Atualmente, preconiza-se o uso de cânulas curtas de 2 a 3 mm de comprimento; caso não se disponha delas, recomenda-se a inserção parcial da cânula tradicional, como ilustra a Figura 41.1.

Propriedades desejáveis de antimicrobianos de uso sistêmico

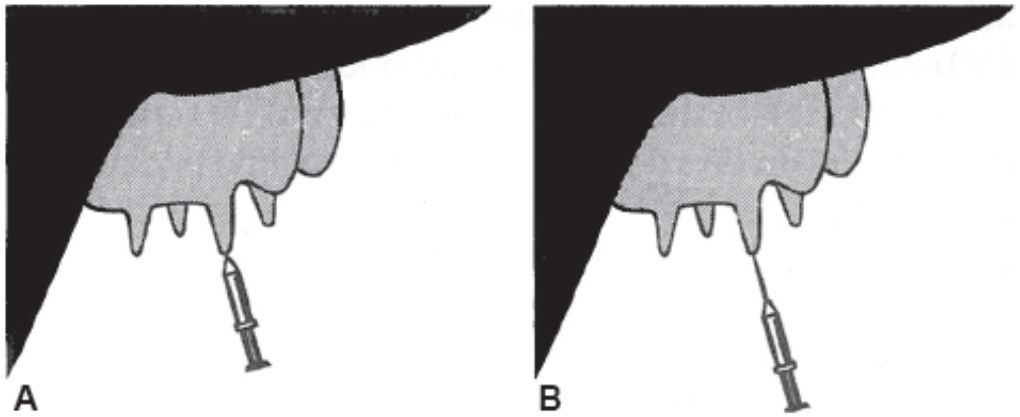
O tratamento sistêmico, associado ou não ao tratamento intramamário, deverá ser utilizado sempre que houver mastite clínica aguda, para evitar bacteriemia e septicemia, uma vez que a intensidade do processo inflamatório determina o aumento da permeabilidade vascular, que facilita a difusão dos antimicrobianos, mas também a dos microrganismos.

Das vias sistêmicas disponíveis, usa-se preferencialmente a via intramuscular ou subcutânea; entretanto, muitas vezes é necessária a utilização da via intravenosa, principalmente em casos mais agudos ou na dependência do antimicrobiano escolhido.

A combinação de terapia sistêmica e intramamária é mais efetiva que a sistêmica isoladamente, tendo-se demonstrado que há aumento da taxa de cura em até 50%, sendo por isto recomendada nos casos mais graves ou naqueles que não responderam aos tratamentos anteriores.

Além do espectro antimicrobiano e potência, a boa distribuição do medicamento e a difusão para o tecido

mamário influenciam a eficiência do tratamento. Deve-se lembrar que a perfusão sanguínea da glândula mamária não constitui problema, uma vez que esta é de cerca de 10 ℓ de sangue por minuto. A distribuição adequada do medicamento, quando administrado por esta via parenteral, depende, portanto, da lipossolubilidade, da constante de dissociação (pK), do pH e da ligação com proteínas.



■ **Figura 41.1** Tratamento intramamário. **A.** Forma tradicional de inserção completa da cânula (3 a 4 cm de comprimento), atualmente não usada. **B.** Forma atualmente recomendada de inserção parcial da cânula ou uso da cânula curta (2 a 3 mm de comprimento).

Sob o aspecto farmacológico, o antimicrobiano ideal, para tratamento sistêmico de mastite, deve ter amplo espectro de ação e atingir facilmente concentrações ótimas na glândula, sem afetar outros sistemas, como, por exemplo, o trato gastrintestinal. Para tal, é necessário que este medicamento tenha alta lipossolubilidade e baixa porcentagem de ligação com proteínas plasmáticas e seja uma base fraca quando se considera o pH ligeiramente ácido do leite normal. Com relação a este último fator, é importante relembrar que este pH poderá estar alterado pelo processo inflamatório ou pelo microrganismo. Além destas, uma característica fundamental do antimicrobiano é manter atividade na presença do processo inflamatório.

Em condições normais, penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídios e sulfas, administrados sistemicamente, não se distribuem bem na glândula mamária; macrolídios (eritromicina, tilosina), tetraciclinas, trimetoprima e fluorquinolonas, ao contrário, apresentam boa distribuição. Porém, a presença do processo inflamatório pode alterar essa distribuição, favorecendo alguns ou, em outros casos, dificultando.

Resistência aos antimicrobianos

Sempre que possível, o tratamento com antimicrobianos deve ser selecionado com base em testes de sensibilidade, uma vez que um medicamento não age da mesma forma contra todos os microrganismos. Entretanto, verifica-se na atualidade que, apesar da disponibilidade de vários antimicrobianos para tratamento da mastite, o problema da resistência dos microrganismos a eles acentuou-se pelo uso indiscriminado e inadequado, sobretudo no Brasil. O aumento de bactérias resistentes fica claramente demonstrado nos Quadros 41.4 e 41.5. Como resultado, novas formulações de antimicrobianos são lançadas anualmente para tratamento desta afecção.

O insucesso do tratamento não se deve apenas à resistência aos antimicrobianos, mas reflete também a capacidade da bactéria de sobreviver intracelularmente (como, por exemplo, *Staphylococcus* spp.), onde geralmente o antimicrobiano não alcança a concentração bactericida ou bacteriostática adequada, à exceção de alguns antimicrobianos como a pirlimicina. Outros fatores que interferem na eficácia da terapia da mastite são as alterações anatomopatológicas induzidas por certos tipos de infecções, como é o caso das causadas por *Trueperella pyogenes*, cuja reação tecidual é tão intensa que pode dificultar o acesso do antimicrobiano ao foco devido à formação de abscessos.

Com relação às mastites por *Staphylococcus* spp., geralmente se consegue a cura clínica, mas a taxa de cura bacteriológica é baixa. Os mecanismos bacterianos para superar a resposta de defesa do hospedeiro estão começando a ser melhor compreendidos. Assim, observou-se que cepas de *S. aureus* causadoras de mastite

formam tipicamente uma cápsula polissacarídica que as protege dos fatores de defesa do hospedeiro, resistindo, portanto, à opsonização e à fagocitose; outros microrganismos adsorvem em sua superfície substâncias do hospedeiro, como proteínas (caseína, fibrinogênio e imunoglobulinas), o que facilita o escape da resposta imune. Além disso, trabalhos realizados no exterior têm apontado a importância da emergência de espécies de SCN na etiologia da mastite bovina, fato também constatado recentemente em propriedades leiteiras brasileiras, conforme mostrado no Quadro 41.2.

QUADRO 41.4 Resistência *in vitro* frente a 16 antimicrobianos apresentada pelos principais agentes etiológicos isolados de casos de mastite de propriedades leiteiras dos estados de São Paulo (SP), Minas Gerais (MG), Paraná (PR) e Rio de Janeiro (RJ): *Staphylococcus* spp. (3.040 cepas), *Streptococcus* spp. (2.152 cepas), *Corynebacterium* spp. (4.204 cepas). (Brasil 1997-2001).

Antimicrobiano	*Staphylococcus* spp. (3.040 cepas) % resistência	*Streptococcus* spp. (2.152 cepas) % resistência	*Corynebacterium* spp. (4.204 cepas) % resistência
Amoxicilina	86,79	57,14	35,29
Ampicilina	92,59	86,27	75,51
Cefalexina	13,79	44,44	7,14
Cefalotina	7,55	17,65	8,00
Cefoxitina	9,26	52,00	8,33
Clindamicina	46,30	58,00	23,53
Eritromicina	42,59	50,00	8,16
Gentamicina	16,67	34,69	8,16
Lincomicina	61,22	50,00	38,30
Neomicina	13,33	47,83	9,09
Norfloxacino	4,35	19,51	15,00
Oxacilina	66,67	84,31	74,51
Penicilina	90,74	84,31	84,31
Sulfazotrin	15,09	56,86	55,10
Tetraciclina	Nt	62,75	16,39
Vancomicina	Nt	27,45	8,16

Nt: 5 não testado. Fonte: Costa *et al.*, 2001.

QUADRO 41.5 Resistência *in vitro* de 154 cepas de *Escherichia coli* isoladas de mastite bovina.

Antimicrobianos	*Escherichia coli* resistentes	
	Número	%
Amicacina 30 µg	55	35,71
Amoxicilina + ácido clavulânico	6	3,90

Ampicilina 10 µg	115	74,68
Aztreonam 30 µg	7	4,55
Cefalotina 30 µg	136	88,31
Cefquinoma	73	47,40
Cefotaxima 30 µg	20	12,99
Cefoxitina 30 µg	2	1,30
Ceftadizima 30 µg	0	0,00
Cloranfenicol 30 µg	7	4,55
Gentamicina 10 µg	37	24,03
Netilmicina 30 µg	42	27,27
Norfloxacino 10 µg	2	1,30
Polimixina B 300 U	0	0,00
Sulfazotrin 25 µg	10	6,49
Tetraciclina 30 µg	54	35,06
Tobramicina 10 µg	80	51,95

Fonte: Garino Jr. e Costa, 2003.

Sabe-se, ainda, que alguns microrganismos resistentes a uma determinada concentração de antimicrobiano muitas vezes tornam-se sensíveis quando se aumenta a concentração da dose; em geral, duas a cinco vezes a CIM. Entretanto, o risco de aparecimento de efeitos tóxicos limita o uso, dando-se preferência à utilização de antimicrobianos que apresentem efeito sinérgico. O Quadro 41.6 mostra algumas associações de antimicrobianos usados por via intramamária no tratamento da mastite bovina.

CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O TRATAMENTO DE MASTITE

Mastite clínica

A mastite clínica deve ser tratada tão logo seja diagnosticada, sem esperar pelo resultado dos testes de sensibilidade (antibiograma). Como medida de segurança, caso o tratamento instituído não seja bem-sucedido, antes de administrar-se o antimicrobiano, devem-se coletar, em frascos estéreis, com cuidados de assepsia, amostras de leite ou secreção das glândulas mamárias inflamadas, as quais deverão ser mantidas congeladas e, se necessário, enviadas para exame microbiológico e realização de antibiogramas.

Mastite subclínica durante a lactação

Os custos com diagnóstico, medicamentos, descarte de leite, proporção do medicamento que será diluído e eliminado com o leite na ordenha subsequente e a taxa de cura bacteriológica (não superior a 50% em infecções por estafilococos) fazem com que o tratamento da mastite subclínica na lactação seja considerado na atualidade antieconômico por muitos autores. Esta decisão, entretanto, caberá ao médico-veterinário e ao proprietário, considerando-se as características do momento e da propriedade. Por outro lado, em alguns casos, o uso da chamada blitzterapia, isto é, o mapeamento de todos os casos de mastite da propriedade, seguido de

tratamento das vacas com mastite subclínica em lactação, demonstrou ser economicamente viável, apresentando relação custo/benefício favorável em propriedades onde a perda na produção de leite pela prevalência de mastite subclínica é alta ou quando da desclassificação de leite na usina. Ressalte-se que, para este tipo de conduta ser realmente efetivo, deve associar-se às medidas preventivas, visando assim controlar o nível de mastite na propriedade, isto é, paralelamente à eliminação dos casos de mastite já estabelecidos, pelo uso da blitzterapia e pela instituição das medidas profiláticas, prevenir novas infecções da glândula mamária.

QUADRO 41.6 Associações sinérgicas utilizadas pela via intramamária no tratamento da mastite bovina.

Ampicilina sódica (100 mg) + cefalotina sódica (200 mg)
Ampicilina sódica 75 mg + cloxacilina sódica 200 mg
Amoxicilina tri-hidratada 200 mg + cloxacilina sódica 200 mg
Amoxicilina tri-hidratada 200 mg + cloxacilina benzatina 200 mg
Cefalexina 100 mg + sulfato de neomicina 100 mg
Cefalexina 250 mg + sulfato de neomicina 250 mg
Penicilina G 2-dietilamino etil éster de hidroiodeto (penetamato) 150 mg + di-hidroestreptomicina 150 mg + sulfato de neomicina B 50 mg
Penicilina G 2-dietilamino etil éster de hidroiodeto (penetamato) 105.800 UI + penicilina benetamina 304.920 UI + sulfato de neomicina B 100 mg
Penicilina G benzatina (300 mg) + di-hidroestreptomicina 4 g + penicilina G procaína (1.000.000 UI)
Penicilina G procaína (300.000 UI) + canamicina (250 mg)

Mastite subclínica no início do período seco

Atualmente, a recomendação internacionalmente aceita é efetuar o tratamento da mastite subclínica na última ordenha, no final da lactação do animal, ao iniciar-se o período seco. Este esquema é popularmente conhecido como "tratamento de vaca seca" (*dry cow therapy*). É realizado com o emprego de especialidades farmacêuticas específicas para esta finalidade, na qual os antimicrobianos são formulados em veículos de eliminação e absorção lenta que permitem tempo prolongado de persistência do antimicrobiano nas glândulas tratadas. Alguns autores demonstraram que não há vantagem em mais de uma aplicação, recomendando-se uma única dose.

A alta persistência é aspecto altamente desejável, uma vez que este tratamento visa, além de curar as mastites subclínicas (infecções preexistentes da lactação anterior), reduzir a taxa de novas infecções no período seco. A taxa de novas infecções no período seco é quatro vezes mais alta em vacas que não receberam antibioticoterapia na secagem.

Recomenda-se o tratamento sistêmico para mastite subclínica e em particular nas vacas secas. O tratamento de mastites subclínicas no final da lactação, no momento da secagem, seja por via intramamária ou via sistêmica, tem demonstrado melhores resultados do que o tratamento de vacas em lactação. Além disso, esta prática diminui o risco de eliminação de resíduos no leite, muito embora, após o parto e a fase colostral, haja o perigo de alguns animais ainda poderem apresentar resíduos de antimicrobianos utilizados na secagem.

Mastite em novilhas primíparas

O conceito de que a ocorrência de infecções intramamárias aumenta com a idade da vaca foi verificado por vários autores e contribuiu para assunção de que a taxa de infecções intramamárias em novilhas no primeiro parto seria relativamente baixa e, portanto, não significante sob o ponto de vista de controle de mastite. Entretanto, as evidências relatadas por diversos autores brasileiros e internacionais vêm documentando a ocorrência e a relevância destas infecções.

Na atualidade tem-se verificado que estas infecções ocorrem com muito mais frequência que o anteriormente suposto e constituem sério problema, pois são prejudiciais ao desenvolvimento da glândula mamária desses animais e, consequentemente, comprometem a produção leiteira dos mesmos. Além de indesejável sob o ponto de vista individual, considerando-se o controle de mastite no rebanho, constituem risco ainda maior como fontes potenciais de infecção, uma vez que as novilhas são os animais de reposição do plantel. Um animal pode ser portador de uma infecção intramamária, sem que a mesma seja diagnosticada. Por outro lado, sabendo-se que o maior desenvolvimento do tecido secretor de leite ocorre na primeira gestação, o fato de os animais apresentarem mastite antes do parto pode significar sérios prejuízos ao produtor.

Os registros na literatura nacional e internacional de infecções intramamárias em novilhas na gestação têm revelado níveis de ocorrência variando de 25,4 a 87,7%. Entre os agentes etiológicos, os prevalentes foram do gênero *Staphylococcus*, com predomínio de SCN. A taxa de ocorrência de infecções intramamárias em novilhas por SCN nos diferentes estudos variou de 11,4 a 45,5% e SCP de 0,6 a 8%.

Um quarto mamário de novilha infectada antes do parto produz 18% a menos de leite se comparado com um quarto sadio. A novilha ao parir com mastite por *S. aureus* apresenta redução da produção, em média, de 2,5 kg de leite/dia durante os primeiros dias de lactação. O isolamento de patógenos primários causadores de mastite entre o parto e 5 dias de lactação tem sido associado a um risco maior de 60% de descarte dos animais infectados do rebanho durante a primeira lactação.

A verificação da relevância das infecções intramamárias em novilhas determinou a recomendação de tratamento, ainda no período que antecede o parto, pela administração de antimicrobiano em todos os quartos mamários, com a finalidade de reduzir o nível de infecções intramamárias no plantel de reposição.

A antibioticoterapia em primíparas vem sendo utilizada no pré-parto segundo vários protocolos. Um dos mais frequentemente adotados é o da administração pela via intramamária 60 dias antes do parto, com antimicrobianos para vaca seca. Outro, também, muito utilizado é a infusão intramamária 7 a 14 dias antes do parto com antimicrobiano para vaca em lactação. Deve-se ressaltar que esse último apresenta maior risco de persistência de resíduo de antimicrobiano nos três primeiros dias de lactação. Em ambos, como em qualquer tratamento por via intramamária, é fundamental realizar cuidadosa antissepsia da extremidade distal dos tetos antes da administração do medicamento e utilizar cânulas estéreis curtas (4 mm) para prevenir lesões no canal do teto e a introdução de patógenos na glândula mamária.

Outra medida avaliada para redução das infecções intramamárias em novilhas foi a utilização de selantes internos em novilhas. Os autores verificaram reduções de 84% de risco de infecções intramamárias causadas por *Streptococcus uberis* nos primeiros 14 dias de lactação.

Pesquisas brasileiras têm igualmente avaliado tratamentos intramamários em novilhas na gestação visando à redução do aparecimento de mastite no início da lactação e à comparação de eficácia entre diferentes medicamentos e protocolos. Também foram avaliados aspectos econômicos da terapia de primíparas em gestação, em análise do tipo custo-benefício. Foram verificados benefícios principalmente em rebanhos com alto nível de ocorrência.

Não deve ser esquecida a importância das medidas gerais de prevenção e manejo, implementando-se medidas de controle de moscas, manutenção das novilhas em pastos e instalações com condições higiênicas adequadas, separadas dos outros animais e principalmente, alimentação equilibrada. E ainda, evitando-se determinadas práticas, infelizmente muito comuns no país, como administrar a bezerros leite de vacas com mastite e/ou contendo resíduos de antimicrobianos, práticas estas que têm sido associadas à ocorrência de mastite em novilhas.

CONSIDERAÇÕES SOBRE OS PRINCIPAIS ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA MASTITE

Os primeiros agentes na terapêutica antimicrobiana da mastite foram usados desde a década de 1940. A sulfanilamida foi o primeiro deles e, por apresentar baixa potência, seu uso requeria administração de altas doses; foi utilizado inicialmente pela via oral. A introdução da penicilina constituiu um potente recurso; foi o primeiro agente a ser usado pela via intramamária, por causar baixa irritação tecidual.

Logo se descobriu que, apesar dos efeitos clínicos favoráveis destes antimicrobianos, as taxas de cura microbiológica não correspondiam às expectativas, havendo rápido desenvolvimento de cepas resistentes, principalmente em decorrência do uso inadequado (doses, intervalos, duração da terapia). Tem sido registrado também o fenômeno de múltipla resistência, em microrganismos isolados de mastite bovina em várias regiões brasileiras. Deve-se destacar que a resistência apresentada por microrganismos isolados de casos de mastite clínica e subclínica no Brasil é mais elevada que as registradas em outros países, o que constitui sério problema não só de saúde animal como de saúde pública. Vários outros antimicrobianos têm sido introduzidos para tratamento de mastite sistematicamente, para contornar o problema da resistência.

Alguns dos antimicrobianos mais usados no tratamento da mastite são apresentados de forma sucinta a seguir.

Penicilinas

As penicilinas não se distribuem bem na glândula mamária, porém, quando inflamada, atingem concentrações maiores, à exceção das áreas necróticas. A concentração bactericida mínima (CBM) pode ser obtida com a administração parenteral. Recomenda-se penicilina na dose de 11.000 UI/kg a cada 12 h por quarto, e em vacas secas, penicilina em veículo de monoestearato de alumínio, na dose 100.000 a 200.000 UI por quarto.

No tratamento da mastite por *Clostridium perfringens*, indica-se penicilina associada à estreptomicina, pelas vias intramamária e parenteral.

Alguns autores consideram que a associação de penicilina com novobiocina para tratamento de alguns casos de mastite apresenta excelentes resultados.

Entre as penicilinas semissintéticas disponíveis no mercado, a cloxacilina tem sido cada vez mais utilizada para tratamento da mastite; também tem sido muito recomendada no tratamento de vaca seca, na dose de 500 mg.

A ampicilina, outra penicilina semissintética, também tem sido usada no tratamento da mastite, por apresentar alta difusão na glândula. Para atingir a concentração bactericida ótima (CBO), a dose recomendada, por via parenteral, é de 10 a 20 mg/kg e, por via intramamária, de 60 a 65 mg/quarto, aplicada 2 vezes/dia, durante 3 a 5 dias. A ampicilina intramamária pode ser administrada em associação com a penicilina sistêmica, apresentando, segundo alguns autores, uma eficiência de 50% em mastites por *Staphylococcus* e por *Streptococcus*, de 80% naquelas por *E. coli* e só de 40% nas causadas por *Trueperella pyogenes*.

Nem todas as penicilinas são úteis no tratamento da mastite; por exemplo, aquelas ativas principalmente contra gram-negativos, como carbenicilina, carfenicilina, tircacilina e eticarcilina, não atingem a CBM na glândula mamária, mesmo em altas doses.

Cefalosporinas

Várias cefalosporinas têm sido utilizadas ultimamente no tratamento da mastite, como, por exemplo, a cefoperazona (250 mg/quarto), que apresenta 80% de eficácia frente aos principais patógenos. Além disso, não é tóxica nem irritante e persiste no úbere em concentrações adequadas por, pelo menos, 48 h após a infusão pela via intramamária.

O uso combinado de cefoxazol e da penicilina apresenta bons resultados. Assim, também, a cefapiridina, na dose de 500 mg/quarto, demonstrou ser eficiente no tratamento da mastite, e outras, como o cefacetrila, têm-se mostrado muito efetivas na prática. As cefalosporinas de quarta geração (cefquinoma) já têm sido utilizadas no tratamento de mastite.

Nos testes de sensibilidade *in vitro,* as cepas isoladas de casos de mastite têm apresentado baixa porcentagem de resistência, como pode ser observado nos Quadros 41.4 e 41.5.

Tetraciclinas

Estes antimicrobianos alcançam boa concentração na glândula mamária quando administrados por via parenteral. Têm sido muito utilizados no tratamento da mastite, entretanto já foi observado nível elevado de resistência à oxitetraciclina. Esta é recomendada como tratamento de primeira escolha na mastite por

Mannheimia haemolytica e *Enterobacter aerogenes.* As tetraciclinas do tipo "longa duração", na dose de 20 mg/kg, são capazes de manter a concentração bactericida ótima (CBO) por 72 h, com um período mínimo de não utilização do leite de 96 h após a última aplicação. Não são recomendadas atualmente na lactação, salvo em situações especiais.

A doxiciclina tem sido indicada em mastites de difícil tratamento, como as causadas por *Nocardia* spp. e *Chlamydia*. Apesar de apresentar suscetibilidade *in vitro*, no tratamento da mastite por *Mycoplasma* spp. a doxiciclina não tem se mostrado eficiente na prática.

Macrolídios e lincosaminas

Embora os macrolídios (eritromicina, tilosina) e as lincosaminas pertençam a grupos diferentes, o comportamento farmacocinético é semelhante e, inclusive, há descrição da ocorrência de resistência cruzada. Estes antimicrobianos alcançam uma CBO equivalente a 3 a 5 vezes a concentração do plasma, ultrapassando, portanto, os valores da CIM para a maioria dos microrganismos gram-positivos, para alguns anaeróbicos e para *Nocardia asteroides*.

A eritromicina pode ser aplicada por via sistêmica ou por via intramamária. A mastite pode aumentar, como referido, o pH na glândula mamária, o que poderá diminuir o aporte pela via parenteral da eritromicina, que é uma base fraca, porém ainda assim as duas vias de administração têm sido recomendadas. O Brasil não dispõe de produtos comerciais especificamente recomendados para mastite à base de eritromicina, embora sejam bastante utilizados em outros países.

A tilosina tem-se mostrado efetiva para o combate de *Mycoplasma* spp. Em associação com tetraciclina no tratamento da mastite por *Pasteurella* spp. tem sido muito efetiva. Os valores da CIM da tilosina para *Streptococcus* beta-hemolítico, *Staphylococcus aureus* e *Corynebacterium* spp. são relativamente baixos, apresentando bons resultados na prática.

Atualmente dispõe-se da pirlimicina, lincosamina que apresenta a característica de atingir boa concentração no interior das células. Seu uso tem sido recomendado principalmente em mastites causadas por bactérias gram-positivas. A pirlimicina representa uma boa alternativa para tratamento de mastites por microrganismos que resistem à fagocitose. É o caso de *Staphylococcus* coagulase-positivo, como *S. aureus,* e coagulase-negativo, como *S. epidermidis*, que, por persistirem viáveis no interior das células fagocitárias, resistem aos tratamentos com a maioria dos antimicrobianos, que não atingem concentrações terapêuticas no interior das células.

Polimixinas

Os derivados da polimixina B e da colistina podem ser úteis no tratamento da mastite por gram-negativos, como, por exemplo, *E. coli, Pseudomonas* spp*., Enterobacter* spp*., Haemophilus* spp*., Pasteurella* spp. e *Proteus* spp.; as enterobactérias do gênero *Serratia* são resistentes. São considerados os antimicrobianos de escolha no tratamento da mastite aguda por *E. coli*, devido à excelente atividade contra este microrganismo e também por diminuírem os efeitos sistêmicos da endotoxina (neutraliza a endotoxina). A dose recomendada é de 7 mg/kg por via sistêmica e 200 mg/quarto por via intramamária.

A bacitracina tem-se mostrado efetiva *in vitro* contra a maioria dos patógenos, porém não há preparações comerciais solúveis indicadas para uso na glândula mamária.

Aminoglicosídios

Estreptomicina, neomicina e gentamicina têm sido usadas isoladamente ou associadas a outros antimicrobianos no tratamento da mastite. Nenhum destes atinge a CBM quando administrados por via parenteral e, às vezes, falham em atingir a CIM; consequentemente, são usados pela via intramamária, algumas vezes, combinados com os antibióticos betalactâmicos. O leite reduz a atividade dos aminoglicosídios, particularmente da neomicina. Apesar destas desvantagens, os aminoglicosídios são incluídos em muitas preparações comerciais, fato que deveria ser mais bem ponderado. Por outro lado, no Brasil, sobretudo, a gentamicina tem apresentado boa correlação *in vitro* e *in vivo*, com bons resultados práticos e em estudos realizados para avaliação de eficácia no

tratamento da mastite.

Sulfas

Estes antimicrobianos por muito tempo foram considerados de primeira escolha no tratamento da mastite, exceto quando causada por *E. coli*. Têm bom espectro de atividade contra os principais patógenos da mastite, principalmente quando associadas à trimetoprima. Atualmente, várias cepas de microrganismos isoladas de casos de mastite, de propriedades leiteiras das regiões de São Paulo e Minas Gerais, têm apresentado resistência a estes quimioterápicos. Mas, ainda assim, em experimentos *in vivo,* têm demonstrado eficácia.

Quinolonas

Dentre estes antimicrobianos, as fluorquinolonas têm sido empregadas com sucesso. Seu uso em mastite tem aumentado nos últimos anos, tanto para tratamento de mastites clínicas de vacas em lactação como no tratamento de mastites subclínicas no período de secagem. Experimentos realizados a campo têm demonstrado a eficácia no tratamento de mastite clínica em animais em lactação.

Nitrofuranos e cloranfenicol

O uso destes antimicrobianos foi proibido em animais produtores de alimento, por oferecerem riscos de toxicidade para espécie humana, caso os resíduos estejam presentes nestes alimentos. Estudos mostraram que os nitrofuranos têm atividade cancerígena em ratos e camundongos e o cloranfenicol pode acarretar anemia aplásica em seres humanos (ver *Capítulos 35* e *39*).

POSOLOGIA E ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS

Os Quadros 41.7 a 41.9 mostram alguns antimicrobianos empregados por via sistêmica (intramuscular ou intravenosa) e/ou intramamária para o tratamento da mastite.

QUADRO 41.7 Posologia dos antimicrobianos usados por via sistêmica no tratamento da mastite.

Antimicrobiano	Vias de administração	Dose/intervalo
Amoxicilina	IM, IV	5 a 10 mg/kg/12 h
Cefalosporina	IM, IV	20 mg/kg/8 h
Eritromicina*	IM	12,5 mg/kg/dia
Tilosina	IM	10 a 15 mg/kg/12 h
Amicacina	IM, IV	7 mg/kg/12 h
Gentamicina	IM, IV	5 mg/kg/12 h
Polimixina B	IM	2,5 a 5 mg/kg/12 h
Di-hidroestreptomicina	IM	10 a 20 mg/kg/12 h
Cloxacilina	IM	25 mg/kg/18 h
Oxitetraciclina	IM, IV	20 mg/kg/dia
Sulfadiazina*/trimetoprima	IM	48 mg/kg/12 h
Penicilina G	IM	16.500 UI/kg/24 h

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa. *No tratamento de infecção por *Pasteurella* spp., dose de 40 mg/kg/12 h.

QUADRO 41.8 Posologia dos antimicrobianos usados pela via intramamária no tratamento da mastite.

Antimicrobiano	Dose
Ampicilina	62,5 mg/12 h
Cefacitril	250 mg/dia
Cefalexina	200 mg/dia
Cefalônio	250 mg
Cefalosporina	200 mg/dia
Cefoperazona sódica	250 mg
Cloxacilina	200 mg/dia
Cloxacilina + ampicilina	200.000 UI 1 75 mg/dia
Eritromicina	300 mg/12 h
Espiramicina	250 mg/dia
Gentamicina	250 mg/dia
Nafcilina	100 mg/dia
Neomicina	300 mg/dia
Novobiocina	250 mg/dia
Penicilina G	300.000 UI/dia
Penicilina G + estreptomicina	300.000 UI + 100 mg/12 h
Pirlimicina	50 mg/dia
Polimixina	200 mg/dia

Tem-se demonstrado que a duração do tratamento interfere na sua eficiência. Assim, tratamentos de 4 a 5 dias determinam taxas de cura microbiológicas mais altas que os de 2 a 3 dias. Por outro lado, tratamentos muito prolongados não são recomendáveis do ponto de vista custo/benefício. Estudos realizados no Brasil confirmaram resultados de pesquisas internacionais, demonstrando que 80% das mastites respondem em 3 a 5 dias de tratamento.

O Quadro 41.10 mostra algumas especialidades farmacêuticas usadas para o tratamento da mastite.

QUADRO 41.9 Posologia dos antimicrobianos usados concomitantemente pelas vias intramuscular (IM) e intramamária.

Antimicrobiano	IM	Via intramamária
Ampicilina	10 mg/kg/12 h	62,5 mg/12 h
Gentamicina	5 mg/kg/12 h	150 mg

Eritromicina	5 mg/kg/12 h	300.000 UI/12 h
Penicilina G	11.000 UI/12 h	100.000 UI/12 h

QUADRO 41.10 Especialidades farmacêuticas usadas para tratamento da mastite.

Especialidade farmacêutica	Princípio ativo
Afimastite L®	Amoxicilina tri-hidratada 200 mg, cloxacilina sódica 200 mg
Afimastite A®	Amoxicilina tri-hidratada 200 mg, cloxacilina benzatina 200 mg
Agroplus®	Amoxicilina tri-hidratada 200 mg, cloxacilina benzatina 200 mg
Agropen LA®	Penicilina G procaína 10.000.000 UI, penicilina G benzatina 10.000.000 UI, sulfato de di-hidroestreptomicina 20 g
Agrovet PS®	Penicilina G procaína 10.000.000 UI, sulfato de di-hidroestreptomicina 12.500 mg, veículo q.s.p. 50 mℓ
Anamastit L200®	Cloxacilina sódica 200 mg
Anamastit S®	Cloxacilina sódica 200 mg
Bactrosina®	Amoxicilina tri-hidratada 172,2 mg/mℓ
Baytril 10%®	Enrofloxacino 10 g/100 mℓ
Biotef®	Sulfato de neomicina 500 mg, acetato de hidrocortisona 20 mg, succinato sódico de hidrocortisona 12,5 mg, clorobutamol anidro 50 mg, veículo q.s.p. 10 mℓ
Bivatop 200®	Oxitetraciclina LA 200 mg
Bovigam L®	Ampicilina sódica 75 mg, cloxacilina sódica 200 mg
Bovigam VS®	Ampicilina sódica 250 mg, cloxacilina sódica 500 mg
Cefamix®	Cefoperazona sódica 250 mg
Cepravin®	Cefalônio anidro 250 mg
Clamoxyl LA®	Amoxicilina tri-hidratada 150 mg/mℓ
Flotril 10%®	Enrofloxacino 10 g
Floxivet plus®	Enrofloxacino, diclofenato sódico
Flumast®	Adipato de espiramicina 7.693.300 UI, sulfato de neomicina 2 g, flumetazona 0,0025 mg
Genta F®	Gentamicina 250 mg, dimetil sulfóxido 63 (DMSO)
Gentamast®	Sulfato de gentamicina 50 mg, penicilina G procaína 100.000 UI
Gentocin 40 mg®	Gentamicina 40 mg
Gentocin Mastite 250 mg®	Gentamicina 250 mg
Kanafran®	Canamicina 300 mg

Kanainjecto 250®	Canamicina 250 mg
Mamyzin injetável®	Penicilina G 2-dietilamino etil éster de hidroiodeto 5.290.000 UI
Mamyzin Mastite Aguda®	Penicilina G 2-dietilamino etil éster de hidroiodeto 150 mg, di-hidroestreptomicina 150 mg, sulfato de framicetina 50 mg, prednisolona 5 mg
Mamyzin Vaca Seca®	Penicilina G 2-dietilamino etil éster de hidroiodeto 105.800 UI, penicilina benetamina 304.920 UI, sulfato de framicetina 100 mg
Mastenzin®	Quimotripsina 8 mg, tripsina 8 mg, papaína 4 mg, acetato de alfatocoferol 120 UI, retinopalmitato 100.000 UI, manitol 156 mg, cloreto de cálcio anidro 100 mg
Mastifin®	Sulfato de gentamicina 150 mg, cloridrato de bromexina 50 mg
Orbenin Extra Dry Cow®	Cloxacilina benzatina 600 mg
Oxitetraciclina LA®	Oxitetraciclina 10 g/50 mℓ
Oxivet LA®	Oxitetraciclina 200 mg/mℓ
Pathozone®	Cefoperazona 250 mg
Pen & Strep®	Penicilina procaína 200.000 UI, di-hidroestreptomicina 250 mg
Pencivet plus®	Penicilina G benzatina 600.000 UI, penicilina G procaína 300.000 UI, penicilina G potássica 300.000 UI, sulfato de estreptomicina 500 mg, diclofenaco sódico 45 mg
Pentabiótico®	Penicilina e estreptomicina, veterinário 2.400.000 UI; reforçado 6.000.000 UI
Promastic®	Cloridrato de oxitetraciclina 250 mg, sulfato de neomicina 150 mg, prednisolona 6 mg
Quinotril®	Enrofloxacino 10 g
Reverin Plus®	Oxitetraciclina, diclofenaco sódico
Rilexine 200®	Cefalexina 100 mg, sulfato de neomicina 100 mg, prednisolona 10 g
Rilexine 500®	Cefalexina 250 mg, sulfato de neomicina 250 mg
Rodissulfa®	Sal sódico de sulfamido-dimetil-pirimidina ou sulfametazina 33,300 g, sulfito de sódio 0,166 g, água destilada q.s.p. 100 mℓ
Septipen®	Penicilina G benzatina 3.000.000 UI, penicilina G potássica 1.500.000 UI, penicilina G procaína 1.500.000 UI, sulfato de estreptomicina 2 g
Septipen plus®	Penicilina G benzatina 3.000.000 UI, penicilina G potássica 1.500.000 UI, penicilina G procaína 1.500.000 UI, sulfato de estreptomicina 2,5 g, diclofenaco sódico 225 mg
Spectrazol®	Cefuroxima 0,25 g
Sulfamax®	Sulfadiazina 40 g, trimetoprima 8 g
Terramicina®	Oxitetraciclina
Terramicina/LA®*	Oxitetraciclina LA
Tetra Delta Suspensão®	Acetato de hidrocortisona 20 mg, succinato de sódio de hidrocortisona 12,5 mg, penicilina G procaína 100.000

	UI, novobiocina sódica 150 mg, sulfato de polimixina B 50.000 UI, di-hidroestreptomicina 100 mg, clorobutanol anidro 50 mg
Tetradur LA – 300®*	Di-hidrato de oxitetraciclina 300 mg/mℓ
Tribrissen injetável®	Trimetoprima 80 mg, sulfadiazina 400 mg
Tylan 200 líquido®	Tilosina 200 mg em frasco de 50 mℓ
Vetimast®	Cefacetrila sódica 250 mg

*Tetraciclinas LA: *long action* (maior persistência) não são recomendadas para uso durante a lactação devido ao risco de persistência prolongada de resíduos no leite.

Vários pesquisadores estrangeiros e brasileiros têm buscado avaliar *in vivo* a eficácia dos diversos antimicrobianos que são recomendados para o tratamento da mastite bovina de animais em lactação e de uso no tratamento de vaca seca, demonstrando altas taxas de cura. Os tratamentos que avaliaram a cura de mastite clínica bovina registraram taxas que variaram entre 44 e 88,2%. Estudos que realizaram avaliações em paralelo *in vivo* e *in vitro* obtiveram taxas de cura superiores.

TRATAMENTO DE SUPORTE NA MASTITE

Certos microrganismos determinam mastites agudas e algumas vezes até mesmo hiperagudas, como, por exemplo, cepas de Enterobacteriaceae como *E. coli*; nesta situação pode ocorrer septicemia ou toxemia, constituindo sério perigo à vida do animal, devido ao choque endotóxico. A polimixina B muitas vezes é efetiva na inativação da endotoxina, sendo administrada por via intramamária, na dose de 100 a 200 mg. Nestes casos, além do antimicrobiano de uso sistêmico e intramamário, é de extrema importância o estabelecimento de uma terapia sintomática adequada, administrando-se:

- **Anti-inflamatórios**: flunixino meglumina 1,1 mg/kg pela via intravenosa ou intramuscular, ou dexametazona 1 mg/kg pela via intravenosa ou intramuscular
- **Grandes volumes de líquido**s: 10 a 15 ℓ de soro glicosado, ou cloreto de sódio a 0,9%, a cada 6 ou 8 h, com 150 a 200 g de bicarbonato de sódio ($NaHCO_2$ a 5%) a cada 12 h por via intravenosa
- **Borogliconato de cálcio a 20%**: 400 a 600 mℓ por via intravenosa
- **Ocitocina**: 20 a 30 UI por via intravenosa
- **Vitaminas do complexo B**: 20 a 30 mℓ por via intravenosa
- **Estimulantes cardíacos/respiratórios**: aminofilina, 1.400 mg por via intravenosa ou intramuscular.

Paralelamente às medidas já referidas, recomenda-se a realização de várias ordenhas, com intervalo de tempo curto entre elas, para auxiliar tanto na eliminação de toxinas produzidas pelos microrganismos como dos metabólitos produzidos em decorrência do processo inflamatório e os mediadores de inflamação.

O uso de anti-inflamatório na mastite merece algumas considerações.

Anti-inflamatórios

O uso de glicocorticoides é indicado quando haver intensa inflamação; porém, deve ser restringido, uma vez que diminui as reações naturais de defesa do organismo, como, por exemplo, a quimiotaxia, além de apresentar risco de indução de parto prematuro ou mesmo abortamentos (para detalhes sobre os efeitos dos glicocorticoides, ver *Capítulo 21)*.

A flunixino meglumina, anti-inflamatório não esteroide, como não interfere na resposta imune, é uma boa alternativa para tratamento da mastite. Este medicamento reduz os efeitos da mastite endotóxica por *E. coli,* e, ainda, favorece a ação de alguns antimicrobianos. Tem sido usada na dose de 1,1 mg/kg por via intramuscular ou intravenosa.

Atualmente, outros anti-inflamatórios, como o cetoprofeno, na dose de 2 mg/dia pela via intramuscular, e o ibuprofeno, na dose de 25 mg/kg pela via intravenosa, também têm sido utilizados no tratamento de mastites agudas com bons resultados. A fenilbutazona (10 a 20 mg/kg) pode ser empregada quando se observa comprometimento dos membros e articulações.

O dimetil-sulfóxido (DMSO) também tem-se mostrado útil como anti-inflamatório local.

OUTROS TRATAMENTOS

O uso intramamário de timerosal 1:1.000 em solução aquosa, para tratamento de mastite por fungos, tem obtido êxito. Além deste, antimicrobianos poliênicos, como a nistatina, têm sido preconizados para o tratamento de mastite por leveduras.

As enzimas como estreptoquinase e estreptodornase associadas, tripsina e papaína têm sido empregadas no tratamento da mastite, por facilitar a difusão do antimicrobiano, vencendo a reação tecidual, que dificulta atingir concentrações terapêuticas no foco.

Atualmente, existem preparações comerciais especificamente destinadas ao tratamento da mastite clínica, associando estas enzimas às vitaminas A e E e a antioxidantes; têm como vantagem a ausência de resíduos de antimicrobianos no leite dos animais tratados.

Outros produtos de uso tópico aplicados externamente sobre a glândula mamária inflamada têm sido também, algumas vezes, empregados por sua ação antiflogística.

RESÍDUOS DE ANTIMICROBIANOS NO LEITE

Constituem grande preocupação os resíduos no leite de consumo, uma vez que representam risco à saúde do consumidor e interferem na produção dos derivados, inviabilizando muitas vezes a produção destes e, consequentemente, causando também sérios prejuízos econômicos.

Os riscos à saúde do consumidor são representados por reações alérgicas, frequentemente associadas aos antibióticos betalactâmicos (particularmente as penicilinas), que podem até mesmo desencadear choque anafilático em indivíduos sensíveis.

A persistência de resíduos de antimicrobianos no leite varia com o agente e depende de vários fatores, como, por exemplo, dose e via de administração, excipiente utilizado e a solubilidade, entre outros. Já foi demonstrada também a influência do processo inflamatório da glândula mamária, mastite, na persistência de eliminação de resíduos de antimicrobianos após o tratamento, seja por via intramamária ou sistêmica, muitas vezes além do período de carência preconizado. O Quadro 41.11 mostra a duração mínima de eliminação pelo leite de alguns antimicrobianos frequentemente utilizados no tratamento da mastite.

Nos EUA, o PMO (*Pasteurized Milk Ordinance*) reúne normas técnicas para serem adotadas em todos os estados e municípios, visando promover uniformidade de qualidade do leite e derivados lácteos; estas normas são estabelecidas pelo United States Public Health Service/Food and Drug Administration (FDA). Este órgão estabelece normas rígidas sobre segurança dos alimentos já no nível de produção, além das tradicionais, isto é, nos níveis de beneficiamento, distribuição e comercialização. Portanto, cada parte envolvida com a produção do leite precisa estar munida das ferramentas apropriadas e informações necessárias para a proteção do alimento.

QUADRO 41.11 Duração mínima para eliminação, através do leite, de alguns dos principais antimicrobianos empregados na mastite.

Antimicrobiano (via intramamária)	Período mínimo de eliminação (dias)
Penicilina G (procaína)	2
Clortetraciclina	6
Oxitetraciclina	4

Estreptomicina	4

Uma vez que a presença de resíduos de antimicrobianos constitui um risco à saúde do consumidor, o médico- veterinário e o produtor devem estar preparados para detectar e tomar as medidas cabíveis, visando evitar este tipo de contaminação.

Vários testes foram criados com este objetivo, como: Delvotest® P; Penzime; BsDA-disk assay; Cite Probe-lactam; LactTec™; Charm® Farm Test. Alguns deles acham-se disponíveis no comércio brasileiro, outros são importados. Cada um apresenta vantagens e desvantagens, como ocorrência de resultados falso-negativos (baixa sensibilidade) e resultados falso-positivos, algumas vezes devido à presença de substâncias antimicrobianas naturais, como lactoferrina e lisozima ou, ainda, de mediadores do processo inflamatório, que interferem no resultado de alguns destes testes.

Estudo sobre a sensibilidade e especificidade destes testes em diversos países mostrou, de modo geral, que os falso-positivos variam de 0,6 a 19,7%. São necessários cuidados na interpretação destes resultados, principalmente quando da análise de amostras individuais de animais com alto nível de células somáticas, particularmente de vacas logo após o parto, pois, nas cinco ordenhas subsequentes a este, os testes costumam dar resultados falso-positivos, pelo processo inflamatório fisiológico. Estudos nacionais e internacionais verificaram a influência de fatores inespecíficos de defesa da glândula mamária na ocorrência de falso-positivos. Pesquisas, inclusive brasileiras, têm desenvolvido métodos para eliminar os falso-positivos por esses fatores, nos testes de detecção de resíduos de antimicrobianos.

Deve-se ressaltar a importância do uso criterioso dos antimicrobianos. A Organização Mundial da Saúde, em colaboração com outras organizações internacionais, tais como a Organização para Agricultura e Alimentação (FAO, Food and Agriculture Organization) e a Organização Internacional de Epizootias (OIE, International Organization of Epizooties), está desenvolvendo um conjunto de recomendações globais sobre o uso prudente de antimicrobianos na agropecuária, com o objetivo de minimizar o potencial impacto negativo representado pelo uso desses em animais de produção e, ao mesmo tempo, fornecer orientação para o seu uso seguro e efetivo em medicina veterinária.

BIBLIOGRAFIA

Adams, J.B. Assuring a residue-free food supply: Milk. *J. Am. Vet. Med. Ass.,* v. 10, pp. 1723-25, 1993.

Anderson, K.L. Therapy for acute coliforms mastitis. *Pract. Vet*., v. 11, pp. 1125-33, 1989.

Anderson, K.L.; Kindhal, H.; Smith, A.R.; Eavis, L.; Gustaffson, B.K. Endotoxin induced bovine mastitis: Arachidonic acid metabolites in milk and plasma and effect of flunixin meglumine. *Am. J. Vet. Res.*, v. 47, pp. 1373-7, 1986.

Anderson, K.L.; Smith, A.R.; Shanks, R.A.; Gustaffson, B.K. Efficacy of flunixin meglumine for the treatment of endotoxin induced bovine mastitis. *Am. J. Vet. Res.*, v. 47, pp. 1366-71, 1986.

Badra TR. Effect of complete dry cow treatment on mastitis control in dairy cattle. *Can. J. A. Sci*., v. 68, pp. 553-6, 1988.

Baldassi, L.; Fernándes, M.; Moulin, A.; Hipólito, M.; Murakami, T. Estudo da sensibilidade *in vitro* dos principais agentes bacterianos isolados de mastites subclínicas na bacia leiteira de Ribeirão Preto, Estado de São Paulo. *Arq. Inst. Biol*., v. 53, pp. 55-63, 1986.

Baldassi, L.; Filho, M.F.; Hipólito, M.; Molin, A.A.P.; Calil, E.M.B.; Pires, D.C. Etiologia da mastite subclínica na bacia leiteira de Ribeirão Preto, Estado de São Paulo. *Arquivo do Instituto Biológico de São Paulo*, v. 58, n. 1/2, pp. 29-36, 1991.

Barberio, A.; Gietl, H.; Dalvit, P. *In vitro* sensibilidade de *Staphylococcus aureus* e coliformes isolados de mastite bovina na região do Veneto, Itália, no período de 1996-1999. *NAPGAMA*, v. 5, n. 1, pp. 9-13, 2002.

Barragry, T. B. *Veterinary drug therapy.* Lea & Febiger, USA, pp. 655-687, 1994.

Boddie, R.L.; Nickerson, S.C. Dry cow therapy: Effect of method of drug administration on occurence of intramammary infection. J. Dairy Sci., v. 69, pp. 253-257, 1986.

Borne van den, B.H.P.; Schaik, G. van. ; Nielen, M.; Lam, T.J.G.M. Prevalence and incidence of (sub)clinical mastitis in heifers in a random sample of dairy herds in the Netherlands. In: ANAIS. Heifer Mastitis Conference, Bruxells, p. 65-66, 2007.

Cancela, S.D.; Costa, E.O. Levantamento de ocorrência de mastite subclínica em fêmeas bovinas de corte. *NAPGAMA*, v. 4, n. 3, pp. 14-19, 2001.

Coelho, V. ; Costa, E.O. Evaluation of antibiotic residue risk in untreated quarters adjacent to quarters treated for mastitis by intramammary route. *Le Médicine Vétérinaire du Quebec*, v. 34 (1 et 2), pp. 130-131, 2004.

Coelho, V. R.P.; Costa, E.O. Avaliação da influência da intensidade de mastite do quarto tratado por via intramamária na ocorrência de resíduo de antimicrobianos no leite de quartos mamários não tratados. *NAPGAMA*, v. 5, n. 1, pp. 11-15, 2001.

Compton, C.W.R.; Heuer, C.; Parker, K.I.; Mcdougall, S. Risk factors for peripartum mastitis in pasture-grazed dairy heifers and its effects on productivity. Journal of Dairy Science, n. 90, p. 4171-4180, 2007.

Costa, E.O. Importância econômica da mastite infecciosa bovina. *Comun. Cient. Fac. Med. Vet. Zootec. Univ. S. Paulo*, v. 15, pp. 21-26, 1991.

Costa, E.O.; Benites, N. R.; Melville, P.A.; Carciofi, A.C.; Prada, M.S.; Ribeiro, A.R.; Watanabe, E.T. Survey on the etiology of intramam-marian infections in dairy cattle. In: Congresso Mundial de Buiatria, 18, Bolonha, Itália. *Proceedings*, 1994, pp. 853-5 (publicado na íntegra).

Costa, E.O.; Benites, N. R.; Melville, P.A.; Pardo, R.B.; Ribeiro, A.R.; Watanabe, E.T. Estudo etiológico da mastite clínica bovina. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, v. 17, n. 4, pp. 156-8, 1995.

Costa, E.O.; Carciofi, A.C.; Melville, P.A. Prada, M.S.; Schauch, U. Prototheca spp. Outbreak of Bovine Mastitis. *Journal of Veterinary Medicine*, v. 43, n. 6, pp. 321-4, 1996.

Costa, E.O.; Carciofi, A.C.; Prada, M.S.; Tessari, J.R.; Melville, P.A. Tratamento de mastite bovina: comparação *in vitro* e *in vivo* da sensibilidade a antimicrobianos. *A Hora Veterinária*, v. 16, n. 95, pp. 27-30, 1997.

Costa, E.O.; Carvalho, V. M.; Coutinho, S.D.; Castilho, W.; Caramori, L.F.L. *Corynebacterium bovis* e sua importância na etiologia da mastite bovina no Estado de São Paulo. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 5, n. 4, pp. 117-120, 1985.

Costa, E.O.; Coutinho, S.D.; Castilho, W.; Teixeira, C.M.; Gambale, W.; Gandra, C.R.P. Etiologia bacteriana da mastite bovina no Estado de São Paulo, Brasil. *Revista de Microbiologia*, v. 17, n. 2, pp. 107-112, 1986.

Costa, E.O.; Gandra, C.R.; Pires, M.F.; Coutinho, S.D.; Castilho. W.; Teixeira, C.M. Survey of bovine mycotic mastitis in dairy herds in the State of São Paulo, Brasil. *Mycopathologia*, v. 124, pp. 13-17, 1993.

Costa, E.O.; Garino Jr., F.; Padovese, L.; Santos, E. Avaliação da eficácia de tratamentos de mastite clínica em vacas em lactação. NAPGAMA, v. 6, n. 1, pp. 3-9, 2003.

Costa, E.O.; Garino Jr., F.; Watanabe, E.T.; Ribeiro, A.R..; Silva, J.A.R. Proporção de ocorrência de mastite clínica em relação à subclínica correlacionada aos principais agentes etiológicos. *Napgama*, v. 4, n. 3, pp. 10-13, 2001.

Costa, E.O.; Garino JR., F.; Watanabe, E.T.; Ribeiro, A.R.; Venzon, P.; Baruselli, P.S.; Paske, A. Study of mastitis among ten dairy buffalos herds (Bubalus bubalis) in the Vale do Ribeira (Ribeira River Valley), São Paulo, Brazil. In: World Buffalo Congress, 5, Caserta – Itália, 13 a 17 de outubro de 1997.

Costa, E.O.; Garino, F. JR; Fagundes, H.; Raia, R.; Arcaro, J. P.; Mármore, C. Comparação do nível de ocorrência de infecções em novilhas de primeira cria em duas propriedades leiteiras e avaliação custo/benefício da antibioticoterapia. revista Napgama, São Paulo, v. 7 (1) p. 12-16, 2004.

Costa, E.O.; Lucci, C.S.; Abe, S.Y.; White, C.R.; Ribeiro, A.R.; Watanabe, E.T.; Gabaldi, S.H.; Sá Filho, R. Influência da suplementação de selênio na incidência da mastite. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, v. 19, n. 4, pp. 169-172, 1997.

Costa, E.O.; Macedo, M.M.; Benesi, L.F.; Coutinho, S.D.; Castilho, W.; Teixeira, C.M. Isolamento de Actinomicetales aeróbios do gênero *Nocardia* de processos infecciosos de animais domésticos. *Revista da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo*, v. 24, n. 1, pp. 17-21, 1987.

Costa, E.O.; Melville, P.A.; Benites, N. R.; Guerra, J.L. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus* spp. isolated from mammary parenchymas of slaughtered dairy cows. *J. Vet. Medicine B*, v. 47, pp. 99-103, 2000.

Costa, E.O.; Mangerona, A.; Benites, N. R.; Cirillo, S.L.; Garino JR., F.; Ribeiro, A.R.; Watanabe, E.T. A field evaluation of four intramammary treatments of clinical bovine mastitis. In: World Buiatrics Congress, 19, Edinburgh, Scotland, 1996. *Proceedings*, pp. 196-8 (publicado na íntegra), 1996.

Costa, E.O.; Melville, P.A.; Carciofi, A.C.; Prada, M.S.; Ribeiro, A.R.; Watanabe, E.T. Epidemiological studies on bovine prothotecosis. In: Congresso Mundial de Buiatria, 18, Bolonha, Itália. *Proceedings*, 1994, pp. 853-5 (publicado na íntegra).

Costa, E.O.; Melville, P.A.; Garino Jr., F.; Ribeiro, A.R.; Silva, J.A.B. Microorganisms isolated from mastitis: antibiotic *in vitro* sensitivity. In: *International Symposium on bovine mastitis*. Vancouver/Canada. 11 a 16 de Setembro de 2001.

Costa, E.O.; Melville, P.A.; Ribeiro, A.R.; Viani, F.C.; White, C.R. Dinâmica da resistência de agentes etiológicos da mastite bovina aos antimicrobianos. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, v. 17, n. 6, pp. 260-3, 1995.

Costa, E.O.; Melville, P.A.; Ribeiro, A.R.; Watanabe, E.; Viani, F.C.; White, C.R. Prevalence of intramamarian infections in primigravid Brazilian dairy heifers. Preventive Veterinary Medicine. v. 29, p. 151-155, 1996.

Costa, E.O.; Melville, P.A.; Ribeiro, A.R.; Watanabe, E.T. Evaluation of the occurrence of algae of the genus *Prototheca* in cheese and milk from Brazilian dairy herds. In: Garland, T.; Barr, A.C., *Toxic Plants and Other Natural Toxicants*. Texas, pp. 373-376, 1998.

Costa, E.O.; Melville, P.A.; Ribeiro, A.R.; Watanabe, E.T. Infecções intramamárias em novilhas primíparas do período pré ao pós-parto e sua importância no controle de mastite. Napgama, n. 1, p. 16-19, 1999.

Costa, E.O.; Melville, P.A.; Ribeiro, A.R.; Watanabe, E.T.; Pardo, R.B.; Parolari, M.C.F.F. *Prototheca* spp.: bovine mastitis emergent pathogens In: International Mastitis Seminar International Dairy Federation, 3, Tel Aviv, Israel, 1995, *Proceedings*, pp. 2, 72-73.

Costa, E.O.; Melville, P.A.; Ribeiro, A.R.; Watanabe, E.T.; Parolari, M.C.F.F. Epidemiological study of environmental sources in prototheca zopfii outbreak of bovine mastitis. *Mycopathologia*, v. 137, pp. 33-36, 1997.

Costa, E.O.; Melville, P.A.; Ribeiro, A.R.; Watanabe, E.T.; Silva, J.A.B.; Garino Júnior, F. Mastite: avaliação "*in vitro*" da resistência bacteriana aos antimicrobianos. In: Congresso Brasileiro de Microbiologia, 8, Santos, São Paulo, 1995, *Programa e Resumos*, p. 138.

Costa, E.O.; Melville, P.A.; Ribeiro, A.R.; Watanabe, E.T.; White, C.R.; Pardo, R.B. Índices de mastite bovina clínica e subclínica nos Estados de São Paulo e Minas Gerais. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, v. 17, n. 5, pp. 215-7, 1995.

Costa, E.O.; Melville, P.A.; Watanabe, E.T.; Benites, N. R.; Ribeiro, A.R.; Silva, J.A.B.; Garino Júnior, F. Evaluation of the susceptibility of *Prototheca zopfii* to the pasteurization of milk. *Mycopathologia*, v. 146, n. 2, pp. 79-82, 1999.

Costa, E.O.; Raia, R.B.; Garino Júnior, F.; Watanabe, E.T.; Ribeiro, A.R.; Groff, M.R. Presença de resíduos de antibióticos no leite de pequena mistura de propriedades leiteiras. *NAPGAMA,* 2(1):10-13, 1999.

Costa, E.O.; Ribeiro, A.R.; Melville, P.A.; Prada, M.S.; Carciofi, A.C.; Watanabe, E.T. Bovine mastitis due to algae of the genus Prototheca. *Mycopathologia*, v. 133, pp. 85-8, 1996.

Costa, E.O.; Ribeiro, A.R.; Sá, R.; Watanabe, E.T; Silva, J.A.B.; Garino JR., F. Evaluation of dry cow treatment on the occurrence of bovine mastitis: cure rate and new infection rate. In: World Buiatrics Congress, 19, Edinburgh, Scptland 1996. *Proceedings*, pp. 193-5, 1996.

Costa, E.O.; Ribeiro, A.R.; Watanabe, E.T.; Garino Júnior, F.; Silva, J.A.B.; Junqueira, L. Controle de surto de mastite por *Prototheca zopfii* em uma propriedade leiteira. *NAPGAMA*, v. 2, n. 6, pp. 12-16, 1999.

Costa, E.O.; Ribeiro, A.R.; Watanabe, E.T.; Melville, P.A. Infectious bovine mastitis caused by environmental organisms. *J. Vet. Medicine B*, v. 45, pp. 65-71, 1998.

Costa, E.O.; Ribeiro, A.R.; Watanabe, E.T.; Pardo, R.B.; Silva, J.A.B., Sanches, R.B. An increased incidence of mastitis caused by Prototheca species and Nocardia species on a farm in São Paulo, Brazil*. Veterinary Research Communications*, v. 20, pp. 237-41, 1996.

Costa, E.O.; Ribeiro, A.R.; Watanabe, E.T.; Pardo, R.B.; White, C.R.; Viani, F.C. Mastitis control: a field experiment. In: International Mastitis Seminar International Dairy Federation, 3, Tel Aviv, Israel, 1995. *Proceedings*, pp. 4, 117-118.

Costa, E.O.; Ribeiro, A.R.; Watanabe, E.T.; Silva, J.A.B. Mastite por *Arcanobacterium pyogenes*: surto em rebanho de gado de corte. *NAPGAMA*, v. 3, n. 1, pp. 8-11, 2000.

Costa, E.O.; Ribeiro, A.R.; Watanabe, E.T.; Silva, J.A.B.; Garino Júnior, F.; Benites, N. R.; Horiuti, A.M. Mastite subclínica: prejuízos causados e os custos de prevenção em propriedades leiteiras. *NAPGAMA*, v. 2, n. 2, pp. 16-20, 1999.

Costa, E.O.; Sá, R.; Ponce, H.; Watanabe, E.T.; Valle, C.R. Avaliação da terapia de mastite clínica: eficácia terapêutica medida em número de dias em tratamento. *NAPGAMA*, v. 2, n. 2, pp. 10-14, 1999.

Costa, E.O.; Watanabe, E.T.; Rangel, L.A.; Ribeiro, A.R.; Silva, J.A.B. Clinical mastitis intramammary treatment evaluation: comparison between antibiotic and antibiotic plus non-steroid anti-inflammatory therapy. In: *Symposium on immunology of ruminant mammary gland*, Stressa, Itália, 11 – 14 de june de 2000. *Proceedings*, pp. 347-350. (Publicado na íntegra).

Costa, E.O.; Watanabe, E.T.; Ribeiro, A.R.; Garino Júnior, F.; Horiuti, A.M.; Baruselli, P.S. Mastite bubalina: etiologia, índices de mastite clínica e subclínica. *NAPGAMA*, v. 3, n. 1, pp. 12-15, 2000.

De Graves, F.; Anderson, K.L. Ibuprofen treatment of endotoxin-induced mastitis in cows. *Am. J. Vet. Res.* v. 54, pp. 1128-1132, 1993.

De Oliveira, A.P.; Watts, J.L.; Salmon, S.A.; Aarestrup, F.M. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis in Europe and the United States. *J. Dairy Sci.*, v. 83, pp. 855-862, 2000.

Donatele, D.M.; Motta, V. ; Folly, M.M. Perfil antimicrobiano de linhagens de *Staphylococcus* coagulase positiva na mastite subclínica de vacas leiteiras nas regiões norte e noroeste do estado do Rio de Janeiro. *NAPGAMA*, v. 5, n. 2, pp. 3-6, 2004.

Erskine, R.J.; Kirk, J.H.; Tyler, J.W.; De Graves, F.J. Advances in the therapy for mastitis. *Vet. Clin. North Am.*, 9:499-517, 1993.

Fagundes, H.; Costa, E.O. Influência do medicamento, duração do período seco e volume de produção na ocorrência de resíduos de antimicrobianos no leite de vacas tratadas na interrupção da lactação. *NAPGAMA*, v. 5, n. 2, pp. 15-18, 2002.

Fagundes, H.; Garino Jr., F.; Guimarães, F.F.; Arcaro, J.; Costa, E.O. "Influence of mastitis on the withdraw period", has been presented as poster presentation in session 11: "Food safety issues related to mastitis" of the 4th International IDF Mastitis Conference, held on June 12-15, Maastricht, The Netherlands. In: *Proceedings of the 4th International Mastitis Conference*, *Maastricht*, *The Netherlands*. CD rom: Mastitis in Dairy production: current knowledge and future soluctions, pp. 997-98, june 2005.

Fox, L.K. Prevalence, incidence and risk factors of heifer mastitis. Veterinary Microbiology, n. 134, p. 82-88, 2009.

Guimarães, F.; Nóbrega, D.B.; Richini-Pereira, V. B.; Marson, P.M.; de Figueiredo Pantoja, J.C.; Langoni. H. Enterotoxin genes in coagulase-negative and coagulase-positive staphylococci isolated from bovine milk. Journal of Dairy Science v. 96 p. 2866–2872. 2013.

Garino Jr., F.; Costa, E.O. Estudo de múltipla resistência "*in vitro*" de cepas de Escherichia coli isoladas de mastite bovina. *NAPGAMA*, v. 6, n. 2, pp. 11-15, 2003.

Garino Jr., F.; Padovese, L.; Santos, E.; Fagundes, H.; Costa, E.O. Eficácia da nafcilina associada à benzilpenicilina e diidroestreptomicina no tratamento de mastite em vacas secas e prevenção de novas infecções em animais de quatro propriedades leiteiras. *NAPGAMA*, v. 6, n. 2, pp. 3-10, 2003.

Guimarães, F.F. Detecção de genes codificadores de enterotoxinas e resistência aos antimicrobianos fenotípica e genotípica, mecA e vanA e expressão gênica em estafilococos SCP e SCN isolados de mastite bovina. 2015. 127 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Botucatu, São Paulo.

Guimarães, F.F. Perfil de sensibilidade microbiana, pesquisa de gene mecA de resistência à meticilina e detecção molecular de genes codificadores de enterotoxinas, em espécies de estafilococos coagulase positiva e negativa, isoladas de mastites bovinas. 2011. 147 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Botucatu, São Paulo.

Harmon, R.J.; Crist, W.L.; Hemken, R.W.; Alnglois, B.E. Prevalence of minor udder pathogens after intramammary dry treatment. *J. Dairy Sci.*, 69:843-849, 1986.

Hassan, Z.; Daniel, R.C.W.; O'Boyle, D.; Frost, A.J. Effects of dry cow intramammary therapy on quarter infections in the dry period. *Vet. Rec.*, v. 145, pp. 635-639, 1999.

Higgins, R.; Mertin, J.R.; Larouche, Y.; Govette, G. Mastitis caused by *Haemophilus somnus* in dairy cows. *Can. Vet. J.*, 28:117-118, 1987.

Johnston, A.M. A successful treated case of mastitis in the bovine associated with *Clostridium perfringens* type A. *Vet. Rec.*, 118:728-729, 1986.

Jones, G.F.; Ward, G.E. Evaluation of systemic administration of gentamycin for treatment of coliform mastitis in cows. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 197:731-735, 1990.

Laffranchi, A.; Muller, E.E.; Freitas, J.C.; Pretto-Giordano, LG; Dias, J. A.; DIAS, R. Etiologia da infecções intramamárias em vacas primíparas ao longo dos primeiros quatro meses de lactação *Ciência rural, Santa Maria,* v. 31, n. 6, p. 1027-1032,2001

Langoni, H.; Araujo, W.N. ; Victoria, C. Contribuição ao estudo das mastites ovinas: aspectos microbiológicos. *NAPGAMA*, v. 7, n. 1, pp. 21-24, 2004.

Langoni, H.; Domingues, P.F.; Pinto, M.P.; Listoni, F.J.P. Etiologia e sensibilidade bacteriana da mastite bovina subclínica. *Arq. Bras. Med. Vet. Zoot.*, v. 43, n. 6, pp. 507-515, 1991.

Langoni, H.; Pulga, M.E.; Domingues, P.F.; Silva, A.V. Eficácia da enrofloxacina no tratamento de mastite bovina de origem ambiental em propriedade leiteira. *NAPGAMA*, v. 4, n. 1, pp. 19-22, 2001.

Leão, E.F.; Costa. E.O. Avaliação da ocorrência de resíduos de antimicrobianos após terapia de vaca seca. *NAPGAMA*, v. 6, n. 1, pp. 20-25, 2003.

McDougall, S.; Parker, K.I.; Heuer, C.; Compton, C.W.R. A review of prevention and control of heifer mastitis via non-antibiotic strategies. *Veterinary Microbiology*, n. 134, p. 177-185, 2009.

McEwen, S.A.; Black, W.D.; Meek, A.H. Antibiotic residues (bacterial inhibitory substances) in the milk of cows treated under label and extra-label conditions. *Can. Vet. J.*, v. 83, pp. 527-534, 1992.

McEwen, S.A.; Black, W.D.; Meek, A.H. Antibiotic residues prevention methods, farm manegement, and occurence of antibiotic residues in milk. *J. Dairy Sci.*, v. 74, pp. 2128-2137, 1991.

Moore, G.A.; Heider, L.E. Treatment of mastitis. *Vet. Clin. North Am. Large Anim. Prac.*, v. 6, pp. 323-333, 1984.

Muhammad, G.; Hoblet, K.H.; Jackwood, D.J.; Beck-Nielsen, S.; Smith, L. Interspecific conjugal transfer of antibiotic resistance among *Staphylococci* isolated from bovine mammary gland. *Am. J. Vet. Res.*, v. 54, pp. 1432-1440, 1993.

Myllys, V. ; Rautala, H. Characterization of clinical mastitis in primiparous heifers. Journal of Dairy Science, v. 78, n. 3, p. 538-545, 1995.

Nader Filho, A.; Hellú, J.A.A.; Oliveira, M.B.C.; Lima, G.R. Eficácia da associação Sulfametoxazol, Trimetoprim e Diclofenaco de Sódio* no tratamento da mastite clínica bovina. *NAPGAMA*, v. 7, n. 1, pp. 12-14, 2004.

Nader Filho, A.; Mangerona, A.C.S.; Moura, E.S. Eficácia da associação sinérgica de betalactâmicos em suspensão oleosa no tratamento intramamário da mastite de vacas em lactação. *NAPGAMA*, v. 5, n. 1, pp. 20-22, 2002.

Nader Filho, A.; Mangerona, A.C.S.; Moura, E.S. Eficácia de antimicrobiano intramamário no tratamento da mastite subclínica em vacas secas. *NAPGAMA*, v. 5, n. 2, pp. 12-14, 2002.

Nader Filho, A.; Schocken-Iturrino, R.P.; Rossi Júnior, O.D.; Cembranelli, E.M. Prevalência e etiologia da mastite bovina na região de Ribeirão Preto, S.P. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 5, n. 2, pp. 3-6, 1985.

Narayana, K.; Honappa, T.G. Fertility and the insemination interval in dairy cows after the application of corticosteroid contamining intramammary mastitis. *Indian J. Anim. Sci.*, 55:1011-1013, 1985.

Nickerson, S.C.; Owens, W.E.; Boddie, R.L. Mastitis in dairy heifers: initial studies on prevalence and control. *Journal of Dairy Science,* v. 8, n. 7, p. 1607-1648, 1995.

Osteras, O.; Martin, S.W.; Edge, V. L. Possible risk factors associated with penicillin-resistant strains of *Staphyloccus aureus* from bovine subclinical mastitis in early lactation. *J. Dairy Sci.*, v. 82, pp. 927-938, 1999.

Owens, W.E.; Nickerson, S.C. Treatment of *Staphylococcus aureus* mastitis with penicilin and novobiocin: antibiotic concentrations and bacteriologic status in milk mammay tissue. *J. Dairy Sci.*, 75:115-124, 1990.

Owens, W.E.; Ray, C.H.; Watts, J.L.; Yancey, R.J. Comparison of success of antibiotic therapy during lactation and results for antimicrobial susceptibility tests for bovine mastitis. J. Dairy Sci., v. 80, pp. 313-317, 1997.

Owens, W.E.; Watts, J.L. Effects of milk on activity of antimicrobials against Staphylococcys aureus isolated from bovine udders. *J. Dairy Sci.*, v. 70, pp. 1946-51, 1987.

Owens, W.E.; Xiang, Z.Y.; Ray, C.H.; Nickerson, S.C. Determination of milk and mammary tissue concentrations of Ceftiofur after intramammary and intramuscular therapy. *J. Dairy Sci.*, v. 73, pp. 3449-56, 1990.

Pardo, E. P.; Mettifogo, E.; Müller, E. E.; Nascimento, E. R.; Buzinhani, M.; Yamagutti, M.; Freitas, J. C. Etiologia das infecções intramamárias em vacas primíparas no período pós-parto. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 18, n. 3-4, p.115-118, 1998.

Parker, K.I.; Compton, C.; Anniss, F.M.; Weir, A.; Heuer, C.; Mcdougall, S. Subclinical and clinical mastitis in heifers following the use of a teat sealant precalving. Journal of Dairy Science, v. 90, n. 1, p. 207-218, 2007.

Pianta, C.; Kaplan, L.H. Eficácia terapêutica do tiamulin em casos de mastite bovina. *A Hora Veterinária*, ano 9, n. 52, pp. 11-3, nov/dez/1989.

Piepers, S.; Vliegher, S.; Kruif, A.; Opsomer, G.; Barkema, H.W. Impact of intramammary infections in dairy heifers on future udder health, milk production, and culling. Veterinary Microbiology, n. 134, p. 113-120, 2009.

Ponce, H.; Melville, P.A.; Ribeiro, A.R.; Sá Filho, R.; Costa, E.O. Influência de processos de interrupção da lactação sobre a ocorrência de mastite. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 48, n. 4, pp. 481-4, 1996.

Prescott, J.F.; Desmond Baggot, J. *Terapéutica antimicrobian veterinaria*. Editorial Acribia, S.A., Zaragoza, 1991.

Pyorala, S.H.K.; Pyörälä, E.O. Efficacy of parenteral administration of three antimicrobial agents in treatment of clinical mastitis in lactating cows: 487 cases. (1989-1995). *J. Am. Vet. Med. Ass.*, v. 212, pp. 407-412, 1998.

Raia, R.; Garino Jr., F.; Costa, E.O. “Influence of dry cow therapy in milk antimicrobial residues”, has been presented as poster presentation in session 11: “Food safety issues related to mastitis” of the 4th International IDF Mastitis Conference, held on June 12-15, Maastricht, The Netherlands. In: Proceedings of the 4th International Mastitis Conference, Maastricht, The Netherlands. CD rom: Mastitis in Dairy production: current knowledge and future solutions. pp. 995-996, June 2005.

Raia, R.B.; Costa, E.O.; Garino Jr., F.; Watanabe, E.T.; Thiers, F.O.; Groff, M.R. Estudo da persistência de eliminação de resíduos de antibióticos no leite após tratamento sistêmico e intramamário de mastite. *NAPGAMA*, São Paulo, v. 2, n. 1, pp. 4-8, 1999.

Raia, R.B.; Garino Jr., F.; Costa, E.O. Interferência da ocorrência de inibidores naturais do leite sobre o teste microbiológico para detecção de resíduos de antibióticos no leite após tratamento sistêmico e intramamário de mastite. NAPGAMA, São Paulo, v. 6, n. 1, pp. 10-14, 2003.

Rall, V. L.M.; Miranda, E.S.; Castilho, I.G.; Camargo, C.H.; Langoni, H.; Guimarães, F.F.; Araújo Júnior, J.P.; Fernandes Júnior, A. Diversity of Staphylococcus species and prevalence of enterotoxin genes isolated from milk of healthy cows and cows with subclinical mastitis. *Journal of Dairy Science*, v. 97, p. 829-837, 2014.

Reese, R.E.; Sentochinik, D.E.; Douglas, R.G.; Betts, R.F. *Manual de antibióticos*. MEDSI, Rio de Janeiro, 1991.

Ribeiro, A.R.; Silva, J.A.B.; Garino Jr., F.; Costa, E.O. Streptococcus uberis isolados de mastite bovina: avaliação da susceptibilidade "*in vitro*" aos antibióticos, quimioterápicos e antissépticos. *NAPGAMA*, v. 4, n. 2, pp. 16-19, 2001.

Robles, B.F.; Nóbrega, D.B.; Guimarães, F.F.; Wanderley, G.G.; Langoni, H.. Betalactamase detection in Staphylococcus aureus and coagulase-negative Staphylococcus isolated from bovine mastitis. *Pesquisa Veterinária Brasileira* (Impresso), v. 34, p. 325-328, 2014.

Sandholm, M.; Kaartinen, L., Pyörälä S. Bovine mastitis – Why does antibiotic therapy not always work? An overview. J. Vet. Pharmacol. *Therapy*, v. 13, pp. 248-60, 1990.

Santos, L.F.L.; Castro, R.S.; Costa, E.O. "California mastitis test" e "Whiteside modificado" como critério de triagem para mastite caprina. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, Brasília, v. 30, n. 2, pp. 295-8, fev. 1995.

Shaw, D.H.; Rubin, S.I. Pharmacologic activity of doxycycline. J. Amer. Vet. Med. Assoc., v. 189, pp. 808-10, 1986.

Shpigel, N. Y.; Chen, R.; Winkler, M; Saran, A.; Ziv, G.; Longo, F. Anti-inflamatory ketoprofen in the treatment of field cases of bovine mastitis. *Res. Vet. Sci*., v. 56, pp. 62-68, 1994.

Silva, N. ; Guimaraes, F.F.; Manzi, M.P.; Budri, P.; Gomez-Sanz, E.; Benito, D.; Langoni, H.; Rall, V. L.M.; Torres, C. Molecular characterization and clonal diversity of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in milk of cows with mastitis in Brazil. *Journal of Dairy Science*, v. 96, n. 11, p. 6856-6862, 2013.

Silva, N.C.C.; Guimarães, F.F.; Manzi, M.P.; Gómez-Sanz, E.; Gómez, P.; Araújo-Júnior, J.P.; Langoni, H.; Rall, V. L.M.; Torres, C.. Characterization of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in milk from cows with mastitis in Brazil. *Antonie van Leeuwenhoek* (Gedrukt), v. 106, n. 2, p. 227-233, 2014.

Silva, N.C.C.; Guimarães, F.F.; Manzi, M.P.; Júnior, A. F.; Gómez-Sanz, E.; Gómez, P.; Langoni, H.; Rall, V. L.M.; Torres, C.. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of lineage ST398 as cause of mastitis in cows. *Letters in Applied Microbiology*, v. 59, n. 6, p. 665-669, 2014.

Soback, S. Mastitis therapy: present, past, and future. In: *Proceedings International Symposium on Bovine Mastitis*. Indianapolis, pp. 244-51, 1990.

Soback, S.; Adler, H.; Van Damm, M. Systemic dry cow therapy in control of subclinical Staphylococcus aureus infections. In: *Proceedings International Symposium on Bovine Mastitis*. Indianapolis, p. 134, 1990.

Soback, S.; Ziv, G.; Winckler, M.; Saran, A. Systemic dry cow therapy – a preliminary report. *J. Dairy Sci*., v. 73, pp. 661-6, 1990.

Sumano, H.; Ocampo, L. The pharmacological basis for the treatment of bovine mastitis. A review. *Isr. J. Vet. Med*., v. 47, pp. 127-35, 1992.

Svensson, C.; Nyman, A.K.; Persson Waller, K.; Emanuelson, U. Effects of housing, management, and health of dairy heifers on first-lactation udder health in southwest Sweden. *Journal of Dairy Science*, v. 89, p. 1990–1999, 2006.

Tyler, J.W.; Wilson, R.C.; Dowling, P. Treatment of subclinical mastitis. *Vet. Clin. North Am*., v. 8, pp. 17-35, 1992.

Valle, C.R.; Da Costa, E.O. Influence of Vitamin E suplementation on neutrophil phagoiitosis activity. In: *Proceedings of the 4th International Mastitis Conference*, *Maastricht*, *The Netherlands*. CD rom: Mastitis in Dairy Production: current knowledge and future solutions. p. 774, June 2005.

Vasil, M. Non-selective treatment of the udder of dairy cows with intramammary preparation during the dry period. *Ustav. Exp. Vet. Med*., v. 24, pp. 127-36, 1988.

Vomand, K.; Sumano, L.H. Adverse drug reactions in cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc*., 197:899-905, 1990.

Watanabe, E.T.; Ribeiro, A.R.; Silva, J.B.; Garino Jr., F.; Costa, E.O. Avaliação *in vitro* e *in vivo* da eficiência dos antimicrobianos no tratamento de casos de mastitie clínica bovina. *NAPGAMA*, v. 4, n. 1, pp. 9-14, 2001.

Wilson, C.D.; Agger, N. ; Gilbert, G.A.; Thomasson, C.A.; Tolling, S.T. Field trials with cefoperazone in the treatment of

bovine clinical mastitis. *Vet. Rec.*, v. 118, pp. 17-19, 1986.

Wilson, D.J.; Gonzalez, R.N. ; Case, K.L.; Garrinson, L.L.; Grohn, Y.T. Comparison of seven antibiotic treatments with no treatment for bacteriological efficacy against bovine mastitis pathogens. *J. Dairy Sci.*, v. 82, pp. 1664-1670, 1999.

Ziv, G. Drug selection and use in mastitis: Systemic vs. local therapy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 176, pp. 1109-15, 1980.

Ziv, G. Pharmacokinetic concepts for systemic and intramammary treatment in lactating and dry cows. In: *Proc. Int. Dairy Fed*. (F.H. Dodd, T.K. Griffin, and R.G. Kingwall eds.), v. 85, pp. 314-40, 1975.

Ziv, G. Treatment of acute mastitis. *Vet. Clin. North Am*., v. 8, pp. 1-16, 1992.

SEÇÃO 12

Agentes Antiparasitários

42

Considerações Gerais sobre os Anti-helmínticos

Maria Angela Ornelas de Almeida | Maria Consuêlo Caribé Ayres | Vamilton Álvares Santarém | Mariana Borges Botura | Sabrina Mota Lambert

INTRODUÇÃO

As doenças ocasionadas pelos helmintos representam um grande problema socioeconômico. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 2 bilhões de pessoas estejam infectadas por helmintos. Muitos desses parasitos têm fundamental importância em saúde pública, uma vez que apresentam alto potencial zoonótico. Na Medicina Veterinária, os prejuízos diretos e indiretos causados pelas helmintoses são traduzidos em perdas altíssimas para a pecuária. Os animais de companhia e silvestres também são suscetíveis a um grande número de espécies de helmintos.

Nos dias atuais, o controle de helmintos ainda é fundamentado, quase totalmente, na utilização de anti-helmínticos, o termo utilizado para definir os medicamentos empregados para tratamento de animais infectados por helmintos. A finalidade do tratamento é limitar a eliminação de ovos e larvas nas fezes e, consequentemente, reduzir o número de estágios infectantes no meio onde vivem os hospedeiros.

A história do uso de substâncias para combater as parasitoses intestinais vem desde épocas remotas. A primeira citação, provavelmente de 1550 a.C., foi identificada no papiro de Ebers, no qual foi descrito o uso da infusão da casca de romeira (*Punica granatum*) para o tratamento do *heltu*, helmintose comum no Antigo Egito.

Séculos mais tarde, outras substâncias naturais como óleo de quenopódio, santonina e papaína foram utilizadas como anti-helmínticos. Na Medicina Veterinária, o sulfato de cobre, em 1881 e, mais tarde, em 1926, o tetracloreto de carbono (CCl_4) foram utilizados para o tratamento da fasciolose, doença ocasionada pelo trematódeo *Fasciola hepatica*. Na década de 1940, foram introduzidas a fenotiazina e a piperazina para o tratamento de nematódeos gastrintestinais.

Os anti-helmínticos usados no passado apresentavam reduzido espectro de ação e estreita margem de segurança. Na década de 1960, foram descobertos os benzimidazóis, com o lançamento do tiabendazol, em 1961. Esses medicamentos, com amplo espectro de atividade, maior eficácia e menor toxicidade, revolucionaram o conceito de anti-helmíntico. Entretanto, a emergência de nematódeos resistentes ocorreu alguns anos após o lançamento dos benzimidazóis, em virtude do uso excessivo desses medicamentos. Como consequência da resistência, ainda na década de 1960, foram sintetizadas novas moléculas da mesma classe e de outros anti-helmínticos de amplo espectro de ação: os imidazotiazóis, em 1965; as pirimidinas, em 1966; as salicilanilidas, em 1969. No início da década de 1980, foram descobertas as lactonas macrocíclicas (avermectinas e milbemicinas), com ação sobre endo- e ectoparasitos (endectocidas). Seguindo o intervalo de uma década, aproximadamente, em 1992 foi sintetizado o ciclo-octadepsipeptídio emodepsida, um metabólito isolado do fungo *Mycelia sterile*, que habita folhas de camélia (*Camelia japonica*). Em 2008, surgiu uma nova

classe de anti-helmínticos: os derivados de aminoacetonitrila (AAD), com a síntese do monepantel. Recentemente, esse princípio ativo passou a ser comercializado no mercado veterinário do Brasil (Zolvix®).

Os antiparasitários são um dos principais produtos comercializados no país, com 25% de participação na indústria animal, representando, em 2013, aproximadamente 990 milhões de reais, segundo o Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal.

Neste capítulo são apresentadas algumas considerações gerais sobre os helmintos e os anti-helmínticos.

CONSIDERAÇÕES SOBRE OS HELMINTOS

Classificação e caracterização

Os principais helmintos de interesse veterinário podem ser agrupados em dois filos, de acordo com sua etiologia: o filo Nemathelminthes, que compreende os nematódeos, e o filo Platyhelminthes, formado pelos cestódios e trematódeos.

Os nematódeos apresentam corpo cilíndrico, alongado, não segmentado e constituem a classe de maior destaque entre os helmintos, por sua patogenicidade e ampla distribuição geográfica (p. ex., *Ascaris* spp.*, Haemonchus* spp.*, Ancylostoma* spp.)

Os cestódios apresentam corpo achatado e segmentado, semelhante a uma fita (*Dipylidium caninum, Moniezia* spp., *Anoplocephala* spp.). Geralmente, esses agentes não causam graves lesões nos animais, mas alguns apresentam alto potencial zoonótico, uma vez que os animais domésticos participam na cadeia epidemiológica de zoonoses, como o complexo teníase/cisticercose, em que suínos são hospedeiros intermediários de *Taenia solium*, e na hidatidose, em cujo ciclo figura o cão como hospedeiro definitivo de *Echinococcus granulosus.*

Já os trematódeos têm corpo achatado não segmentado, geralmente com aspecto de folha, como *Fasciola hepatica*, um dos parasitos de maior interesse para a Medicina Veterinária, em virtude dos prejuízos causados à bovinocultura, e *Platynosomum* spp., que acomete os gatos.

Ação no hospedeiro

Os prejuízos decorrentes das helmintoses nos animais se traduzem, principalmente, por perda de peso, crescimento tardio e predisposição a outras doenças. As ações obstrutivas (*Ascaris* spp.*, Dirofilaria immitis*), compressiva (hidátide), traumática (*Bunostomum* spp.), espoliadora (*Fasciola hepatica*) e enzimática (*Strongyloides* spp.) dos parasitos sobre o hospedeiro resultam, sobretudo, em menor absorção e digestão de nutrientes, interferência no fluxo dos alimentos, lesões teciduais, perda de sangue e de proteínas e bloqueio da passagem do ar, alterando, deste modo, as funções orgânicas do hospedeiro.

Outro aspecto das infecções parasitárias refere-se à resposta aos nematódeos gastrintestinais, geralmente do tipo Th2. Essas infecções geralmente estão associadas à eosinofilia tecidual, que contribui para a patogênese das nematodioses, com liberação de mediadores inflamatórios, como a proteína básica principal, a proteína catiônica eosinofílica e a eotaxina.

CONSIDERAÇÕES SOBRE OS ANTI-HELMÍNTICOS

O controle de helmintos foi sempre fundamentado na aplicação de medicamentos anti-helmínticos em esquemas curativo, tático, estratégico e seletivo. Este último utilizando o método Famacha®, que objetiva identificar clinicamente animais resistentes, resilientes e sensíveis às infecções parasitárias, otimizando o uso do anti-helmíntico e retardando o aparecimento da resistência. O desenvolvimento deste método ocorreu em virtude da resistência de *Haemonchus contortus* de ovinos aos anti-helmínticos, e consiste em identificar os animais por meio da coloração da conjuntiva ocular, que poderiam apresentar *haemonchose* clínica, e tratá-los individualmente. As colorações da conjuntiva foram preestabelecidas, com auxílio de computação gráfica, representando cinco graus (1 a 5), após o estudo de associação entre a coloração da conjuntiva, o valor do

volume globular e a ocorrência do parasito em ovinos.

Os medicamentos classificados como anti-helmínticos são usados no controle dos endoparasitos (nematódeos, cestódios e trematódeos), localizados nos órgãos e tecidos dos animais, principalmente no sistema digestório. Alguns anti-helmínticos têm, também, atividade sobre ectoparasitos, sendo conhecidos como endectocidas.

Propriedades dos anti-helmínticos

O mercado oferece um considerável número de medicamentos eficazes e seletivos no tratamento das helmintoses. Um medicamento anti-helmíntico ideal caracteriza-se por apresentar composição química estável; ação em estágios adultos e imaturos em desenvolvimento ou inibidos; ação em diversas espécies de helmintos; eficácia contra cepas resistentes a outros anti-helmínticos; não interferir no estabelecimento da imunidade; fácil administração; uso em dose única ou esquemas de curta duração; boa tolerabilidade pelo hospedeiro; alta margem de segurança (pelo menos seis vezes mais do que dose terapêutica); boa palatabilidade; compatibilidade com outros compostos; ausência de resíduos no leite e nos tecidos que possam requerer um longo período de carência e favorável relação custo/benefício.

A dose ótima de um anti-helmíntico, determinada pelo fabricante, é aquela necessária à eliminação de alta proporção (mais de 95%) de parasitos adultos, com adequada segurança.

Classificação dos anti-helmínticos

Os anti-helmínticos são classificados por sua constituição química em:

- Compostos inorgânicos: à base de sais de metais, que foram muito utilizados como medicamentos anticestódios (p. ex., arseniato de chumbo)
- Compostos orgânicos naturais: foram principalmente usados no tratamento das helmintoses de aves (p. ex., arecolina)
- Compostos orgânicos sintéticos: atualmente os mais utilizados, sendo formado por vários grupos químicos (substitutos fenólicos, salicilanilidas, pirimidinas, benzimidazóis, imidazotiazóis, avermectinas, milbemicinas e derivados da aminoacetonitrila).

Formulação e administração

Com a evolução dos medicamentos anti-helmínticos surgiram, paralelamente, diferentes formulações e modos de aplicação. Os anti-helmínticos são administrados nos animais pelas vias oral, parenteral ou cutânea (*pour-on e spot-on*).

A baixa solubilidade na água de alguns compostos anti-helmínticos tem sido uma das limitações no desenvolvimento de formulações mais estáveis e não irritantes para administração parenteral. Os anti-helmínticos considerados insolúveis são, geralmente, formulados como suspensão e usados pela via oral, enquanto os solúveis são apresentados na forma de solução e utilizados pelas vias cutânea, parenteral ou oral.

Na administração oral são utilizadas preparações como:

- Suspensões ou soluções
- Pasta, apresentada em seringas dosificadoras graduadas
- Comprimidos
- Grânulos ou cubos. Essas formas farmacêuticas são indicadas para incorporação à ração e aos sais minerais, o que facilita a administração. Contudo, o controle da quantidade do medicamento ingerido por cada animal torna-se difícil.

As preparações injetáveis de anti-helmínticos são administradas pelas vias subcutânea ou intramuscular, dispersando-se facilmente a partir do sítio de aplicação, sendo um método prático para rebanhos numerosos.

Na aplicação cutânea, o medicamento é aplicado na linha do dorso (*pour-on*) ou na região cervical (*spot-on*)

dos animais. A pele dos animais é rica em folículos pilosos, o que, provavelmente, facilita a maior absorção dos medicamentos. Para boa e rápida penetração através da pele é necessário que o medicamento seja lipossolúvel e hidrossolúvel, pois a solubilidade nas gorduras favorece a penetração nos folículos e no estrato córneo, e a solubilidade nos fluidos orgânicos propicia maior absorção a partir do sítio de aplicação. Os elementos climáticos, como temperatura e precipitação, parecem influenciar a eficácia dos produtos com esta formulação. Nas épocas frias e chuvosas ocorre menor absorção cutânea do anti-helmíntico. Em ovinos, a absorção do medicamento é dificultada pela presença de lanolina na lã.

Absorção e distribuição

Os parasitos entram em contato com o anti-helmíntico pela fração não absorvida da dose, que permanece no sistema gastrintestinal, e pela fração absorvida, que, através da corrente sanguínea, alcança o intestino e outros órgãos.

Os anti-helmínticos são absorvidos no estômago e no intestino (preparações orais), pelos tecidos subcutâneo e muscular (preparações injetáveis) e pela pele (*pour-on/spot-on*), penetrando na circulação sistêmica, sendo transportados para diferentes tecidos e órgãos, particularmente para o fígado, no qual são biotransformados e, posteriormente, excretados nas fezes e urina. A velocidade com que o medicamento é biotransformado e excretado dos tecidos e fluidos orgânicos determina o tempo de sua permanência no organismo. A biotransformação e a excreção dos anti-helmínticos variam entre as espécies animais e podem ser influenciadas pela dose, pela via de administração e pelas propriedades físico-químicas (constante de dissociação, solubilidade e peso molecular). A biotransformação do anti-helmíntico é importante na determinação da sua eficácia, pois resulta na produção dos metabólitos farmacologicamente ativos, podendo ocorrer no rúmen (fembenbazol e albendazol), no qual são reduzidos de sulfito para sulfóxido (metabólito ativo) e no fígado, local onde acontecem as maiorias das reações de oxidação e hidroxilação dos antiparasitários. Frequentemente, os medicamentos retornam por difusão passiva para o sistema gastrintestinal na forma de metabólitos ativos.

Compostos solúveis ou biotransformados em produtos solúveis que não se associam fortemente às proteínas plasmáticas podem ser eliminados pela urina. A associação de medicamentos (salicilanilidas e substitutos fenólicos) com proteínas plasmáticas pode ser importante no transporte e na diminuição da velocidade de eliminação pelo organismo, fazendo com que a meia-vida do medicamento seja longa. Geralmente, esta associação é desfeita no fígado, e, após a biotransformação, o medicamento é eliminado pela bile e fezes.

FATORES RELACIONADOS COM A EFICÁCIA DE MEDICAMENTOS ANTI-HELMÍNTICOS

Fatores relacionados com o parasito

Espécies e estágios do parasito. O hospedeiro geralmente abriga várias espécies de helmintos e nem todos os parasitos têm a mesma sensibilidade aos diversos grupos químicos de anti-helmínticos. Os estágios imaturos são, de um modo geral, menos sensíveis à ação dos medicamentos, quando comparados ao estágio adulto. Dessa forma, quando os adultos são eliminados, estes podem ser rapidamente substituídos pelo desenvolvimento dos estágios imaturos.

Carga parasitária. O elevado número de parasitos no sistema gastrintestinal diminui significativamente a biodisponibilidade de alguns medicamentos. O nematódeo *Trichostrongylus colubriformes*, por exemplo, tem capacidade de reduzir a biodisponibilidade dos metabólitos do febantel, enquanto nas infeções pelo trematódeo *F. hepatica*, o processo de sulfonação do albendazol é alterado pela redução da enzima mono-oxigenase no fígado.

Resistência de parasitos aos anti-helmínticos. O tratamento das helmintoses é frequentemente prejudicado pelo desenvolvimento da resistência dos helmintos aos medicamentos. O uso em grande escala, a dosificação inadequada e a rotação continuada de substâncias químicas têm propiciado uma pressão de seleção sobre as populações de parasitos, de forma que apenas os indivíduos que apresentam alguma alteração genética que leve à resistência aos compostos anti-helmínticos sobrevivem à sua exposição. Com isto, doses previamente eficazes tornam-se ineficazes e os helmintos que resistem transmitem esta característica a sua progênie, assegurando o desenvolvimento progressivo de populações resistentes. Contudo, vale ressaltar que existem populações de helmintos que possuem habilidade natural para sobreviver ao

primeiro contato com o anti-helmíntico, o que é conhecido como “tolerância”.

O primeiro registro de resistência de parasitos a anti-helmínticos foi em 1954, nos EUA, em que foi demonstrada a resistência de *Haemonchus contortus* à fenotiazina. Mais tarde, na década de 1960, diagnosticou-se uma cepa deste parasito resistente ao tiabendazol, apenas 3 anos após sua comercialização.

A resistência tem sido observada em populações de helmintos que parasitam as mais diversas espécies animais, como cães, equinos e ruminantes. Porém, a frequência é maior em ovinos e caprinos. As populações de nematódeos, de ruminantes e equinos, resistentes aos imidazotiazóis, pirimidinas, avermectinas e milbemicinas vêm sendo descritas na literatura. Nos últimos anos, a resistência frente às lactonas macrocíclicas de *Dirofilaria immitis*, o nematódeo do “coração” dos cães e gatos, e de nematódeos de pequenos ovinos ao monepantel tem sido descrita.

Com relação à resistência de trematódeos aos anti-helmínticos, a ocorrência de cepas de *Fasciola hepatica* resistentes às salicilanilidas e triclabendazol, em bovinos e ovinos, tem sido demonstrada. Existem poucos dados sobre resistência de cestódios.

Nas populações resistentes, os medicamentos falham devido a alterações no sítio de ação, redução da taxa de absorção e aumento do metabolismo. A resistência aos benzimidazóis está associada a mutações no gene da proteína tubulina, mais especificamente no seu monômero β (β-tubulina), causando a perda de receptores de ligação de alta afinidade para os benzimidazóis e, deste modo, o seu efeito sobre a inibição da polimerização da tubulina. Com relação às demais substâncias químicas, os mecanismos de resistência ainda não estão bem esclarecidos, principalmente em virtude de suas origens multigênicas; entretanto, sabe-se que resistência ao levamisol e ao morantel ocorre por alterações no número ou na sensibilidade de receptores colinérgicos. Para as lactonas macrocíclicas, o mecanismo de resistência envolve alterações no receptor dos canais de cloro. O estudo da ação das glicoproteínas-P tem se intensificado nos últimos anos pelo seu importante papel no transporte de medicamentos para fora da célula, sendo responsáveis pela falha terapêutica das diversas classes de anti-helmínticos. Por outro lado, a reversão da resistência a esses medicamentos com o uso de moduladores das glicoproteínas-P também vem sendo amplamente discutida.

A resistência pode ser caracterizada como resistência paralela, quando observada entre os princípios ativos do mesmo grupo químico, com modo de ação similar; ou resistência múltipla ou cruzada, quando ocorre entre os grupos químicos que envolvem diferentes mecanismos de ação. A evolução da resistência pode ser retardada pelo desenvolvimento de programas estratégicos que permitam o uso seletivo de anti-helmínticos e o rodízio lento de medicamentos com diferentes mecanismos de ação.

Fatores relacionados com o medicamento

Tamanho e solubilidade. A eficácia e a toxicidade dos anti-helmínticos estão na dependência do tamanho e da solubilidade da partícula do medicamento, por determinarem a taxa de absorção no sistema gastrintestinal. Nos anti-helmínticos pouco solúveis, como alguns benzimidazóis (fembendazol e albendazol), o tamanho da partícula do princípio ativo é fundamental para sua dissolução no fluido gastrintestinal. Quanto menor a partícula, melhor a taxa de dissolução. Estes medicamentos permanecem na forma de precipitados sólidos no lúmen gastrintestinal por um período maior do que os compostos solúveis (tiabendazol) e se dissolvem lentamente, de modo que as concentrações são mantidas por longos períodos no plasma e no intestino, fazendo com que os medicamentos sejam mais efetivos contra vários estágios de desenvolvimento do parasito, incluindo os estágios inibidos. Os compostos solúveis, por sua reduzida absorção gastrintestinal, asseguram a eficácia do medicamento sobre os parasitos que vivem no lúmen do sistema digestório. Estes medicamentos são, consequentemente, menos tóxicos para o hospedeiro.

Biotransformação. Geralmente é aceito que a biotransformação reduz a potência do medicamento. Isto é menos importante para o closantel e as lactonas macrocíclicas, que são excretados sem sofrer alteração, mas é relevante para os benzimidazóis, que são absorvidos no sistema gastrintestinal, particularmente no rúmen, e sua forma reduzida, o sulfóxido, que apresenta ótima atividade sobre os helmintos. A potencialização de um anti-helmíntico por inibição metabólica foi demonstrada experimentalmente pela coadministração de oxfendazol e parbendazol. Este último princípio ativo reduz o metabolismo hepático e a secreção biliar do oxfendazol e aumenta sua secreção extrabiliar, o que prolonga a exposição do parasito no sistema gastrintestinal. A inibição metabólica das enzimas citocromo P-450 e da mono-oxigenase que utilizam flavina, responsáveis pelas reações de sulfoxidação e sulfonação, aumenta a eficácia dos benzimidazóis.

Dose. Um dos principais problemas relacionados aos anti-helmínticos é o uso de doses superiores ou inferiores às

recomendadas pelos fabricantes. Quando se aumenta a dose do medicamento, a margem de segurança diminui. Doses repetidas, muitas vezes, são mais efetivas do que uma dose única maior, devido à natureza da ação antiparasitária de alguns medicamentos. Os benzimidazóis, por exemplo, dependem de maior tempo de contato com o parasito para exercer sua ação. As subdosagens, por sua vez, selecionam mais rapidamente os parasitos resistentes dentro da população.

Via de administração. A biotransformação e a excreção dos anti-helmínticos podem ser influenciadas pela via de administração utilizada. A disponibilidade da ivermectina, após administração intrarruminal, foi de 29 a 40%, quando comparada com 100% na administração intra-abomasal. A melhor eficácia dos benzimidazóis depende da sua passagem pelo rúmen; assim, a administração intrarruminal resulta em maiores níveis de concentração plasmática.

Formulação. A farmacocinética e a eficácia de um produto estão estreitamente relacionadas com a sua formulação. Os veículos, os estabilizadores e o tamanho da partícula do princípio ativo estão associados à qualidade da formulação de um produto. Na comparação da ivermectina formulada com uma solução aquosa de micélios e outra não aquosa, contendo propilenoglicol e glicerol formol, pela via subcutânea em bovinos, verificou-se que na primeira formulação a absorção foi mais rápida, o pico plasmático mais elevado e a meia-vida de eliminação mais curta.

Fatores relacionados com o hospedeiro

Espécie animal e raças. Um outro aspecto da eficácia dos medicamentos anti-helmínticos é sua utilização nas várias espécies animais e raças. Muitos medicamentos têm seu uso limitado em determinadas espécies animais, sendo este limite relacionado com a eficácia sobre as espécies de parasitos, a farmacocinética e a tolerabilidade pelo hospedeiro. As doses dos benzimidazóis indicadas para ovinos parecem não ter a mesma eficácia no controle de parasitos em caprinos, isto provavelmente devido a menor biodisponibilidade dos compostos, após administração oral, nos caprinos, resultante de absorção gastrintestinal menos eficiente.

A composição e fisiologia da pele podem aumentar a dissolução do medicamento e, assim, facilitar a absorção percutânea de compostos aplicados topicamente nos animais. A maior deposição de gordura no tecido hipodérmico em bovinos de corte Aberdeen Angus contribui para maior reserva de medicamentos quando comparados com bovinos de leite Holandês, o que pode explicar a diferença na farmacocinética da moxidectina nestas raças. A disponibilidade sistêmica da eprinomectina, após tratamento *pour-on*, foi menor em caprinos do que nos bovinos, como consequência de diferenças na absorção e deposição deste medicamento na pele.

Condições fisiológicas. A condição corporal do animal pode ter influência na distribuição tissular e na meia-vida de eliminação de medicamentos anti-helmínticos, principalmente aqueles com grande afinidade por tecido adiposo, como as lactonas macrocíclicas. A presença de parasitos no sistema gastrintestinal pode modificar o pH do fluido digestivo, a permeabilidade da mucosa e a motilidade intestinal, alterando a farmacocinética dos compostos anti-helmínticos. Doenças hepáticas podem também interferir na biodisponibilidade destes compostos. O pico de concentração plasmática, a área sob a curva de concentração sérica (ASC) e a meia-vida de eliminação da ivermectina são diferentes entre fêmeas (vacas e ovelhas) em lactação e os machos.

Tipo e qualidade dos alimentos. Variações na dieta podem alterar a biodisponibilidade do medicamento, por interferência no trânsito gastrintestinal e no pH. A ASC da ivermectina administrada pela via oral em bezerros com acesso ao pasto foi menor quando comparada com a ASC de bezerros estabulados, sendo este resultado associado ao curto tempo de transito do composto no sistema gastrintestinal dos animais que se alimentam com gramíneas.

O comportamento farmacocinético dos compostos pode ser influenciado pelo fluxo da digestão, que interfere na deposição do medicamento no sistema gastrintestinal. O rúmen atua como um reservatório dos benzimidazóis, a partir do qual concentrações plasmáticas podem ser mantidas por longos períodos. A grande dimensão do rúmen e a mistura do anti-helmíntico com o conteúdo ruminal resultam em diminuição da sua taxa de absorção e aumento do tempo de permanência no órgão. Por outro lado, o tempo de permanência do medicamento no rúmen depende do fluxo da digestão, estando este relacionado com a qualidade e a quantidade do alimento. A ingestão de forragem fresca com alto conteúdo de água aumenta a taxa de trânsito gástrico e reduz o período de absorção e reciclagem do medicamento. A parte do medicamento que não foi associada à digestão contribui para o aumento precoce de seus metabólitos no plasma, e a absorção progressiva da parte associada mantém estes níveis plásmaticos.

Mudanças nos pH ruminal, abomasal e intestinal influenciam a eficácia do medicamento por interferência da solubilidade do princípio ativo. Os benzimidazóis, como, por exemplo, o fembendazol, é mais absorvido em meio alcalino.

Reflexo da goteira esofágica. Outro aspecto da administração oral de anti-helmínticos é o efeito do fechamento da goteira esofágica (goteira reticular) sobre a distribuição do medicamento. Este efeito tem sido observado com o uso de benzimidazóis e ivermectina, em caprinos. Com o fechamento da goteira reticular, a dose administrada deixa de passar pelo rúmen e segue diretamente para o abomaso, resultando em rápido aumento da concentração plasmática e redução do tempo de permanência do medicamento nos compartimentos gástricos, consequentemente menor biodisponibilidade plasmática dos metabólitos ativos, interferindo negativamente na sua eficácia.

MODO DE AÇÃO DOS ANTI-HELMÍNTICOS

As bases farmacológicas empregadas no tratamento dos helmintos interferem, principalmente, na produção de energia, na coordenação neuromuscular e na dinâmica microtubular, causando a destruição dos parasitos por inanição, quando são esgotadas suas reservas energéticas, ou a sua morte e expulsão decorrente de paralisia.

Os helmintos obtêm sua energia principalmente por meio da fermentação anaeróbica dos carboidratos. A glicose é o maior substrato para produção desta energia e a diminuição de sua absorção para o interior do parasito resulta na redução dos níveis de ATP e glicogênio e, consequentemente, na morte do helminto. Além disso, o bloqueio da produção de energia pode estar associado à inibição da enzima mitocondrial fumarato-redutase e da fosforilação oxidativa de ADP em ATP. A sobrevivência dos parasitos pode ser também comprometida quando o medicamento produz alterações das funções celulares básicas, como o bloqueio na polimerização da tubulina, proteína estrutural, interferindo na dinâmica microtubular, levando a perda de homeostase celular e consequente morte do parasito (ver *Capítulo 44*).

A interferência na coordenação neuromuscular ocorre quando o anti-helmíntico inibe a ação de neurotransmissores excitatório (acetilcolina) ou inibitório (ácido gama-aminobutírico – GABA, glutamato), atuam como agonista de alta afinidade sobre a subunidade alfa de canais iônicos seletivos ao cloro, estimulando os receptores pré-sinápticos da latrofilina ou agindo sobre receptores nicotínicos (nAChR) encontrados apenas em nematódeos, o que resulta em paralisia espástica ou flácida do parasito (ver *Capítulo 44*).

O Quadro 42.1 apresenta os grupos químicos e os mecanismos de ação dos principais anti-helmínticos atualmente utilizados em Medicina Veterinária.

QUADRO 42.1 Grupos químicos e mecanismos de ação dos anti-helmínticos.

Grupos	Nomes químicos	Modo de ação	Efeito
Interferência no metabolismo energético			
Benzimidazóis	Albendazol	Inibição da polimerização de microtúbulos (alterações estruturais da β-tubulina)	Paralisia, morte por inanição, ovicida
	Fembendazol		
	Mebendazol		
	Oxbendazol		
	Oxfendazol		
Pró-benzimidazóis	Febantel	Biotransformado *in vivo* para benzimidazóis	Paralisia, morte por inanição, ovicida
Substitutos fenólicos	Disofenol	Desacopladores da fosforilação oxidativa	Inanição
	Nitroscanato		
	Nitroxinila		
Salicilanilidas	Closantel	Desacopladores da fosforilação	Inanição

	Niclosamida	oxidativa	
Interferência na coordenação neuromuscular			
Imidazotiazóis	Levamisol	Agonista colinérgico	Paralisia espástica
	Tetramisol		
Pirimidinas	Pirantel	Agonista colinérgico	Paralisia espástica
Organofosforados	Triclorfon	Inibidores da acetilcolinesterase	Paralisia espástica
Piperazina	Piperazina	Potencialização do GABA	Paralisia flácida
Avermectinas	Abamectina	Agonista de alta afinidade sobre canais iônicos seletivos ao cloro	Paralisia flácida
	Doramectina		
	Eprinomectina		
	Ivermectina		
	Selamectina		
Milbemicinas	Milbemicinas	Agonista de alta afinidade sobre canais iônicos seletivos ao cloro	Paralisia flácida
	Moxidectina		
Pirazinoisoquinolona	Praziquantel	Inibição da bomba Na+, K+, aumenta a permeabilidade da membrana a cátions mono- e divalentes, como cálcio (Ca^{2+})	Paralisia espástica
Derivados de aminoacetonitrila	Monepantel	Age sobre uma subunidade (Hco-MBTL-1) dos receptores dos receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChR), específica de nematódeos	Paralisia espástica

ASSOCIAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTI-HELMÍNTICOS

As associações de medicamentos têm por finalidade aumentar (sinergismo) ou complementar sua atividade contra os helmintos, ampliando o espectro de ação. Associações de antinematódeos e fasciolicidas, como, por exemplo, ivermectina associada ao clorsulon, têm sido utilizadas, mostrando maiores vantagens do que preparações de uso restrito para nematódeos ou trematódeos. Associações de compostos efetivos contra ascarídeos, ancilostomídeos e cestódios estão disponíveis para pequenos animais, como o praziquantel associado ao pirantel ou febantel. Outras associações entre nematodicidas e cestodicidas (lactonas macrocíclicas e praziquantel, pamoato de pirantel e praziquantel) estão disponíveis para utilização em equinos, em virtude da cólica verminótica ocasionada pelo cestódio *Anoplocephala perfoliata*.

As combinações, também, entre antinematódeos potencializam os efeitos destes medicamentos.

As associações só têm real valor quando a indicação dos medicamentos coincide com a dosificação estratégica para o controle dos parasitos.

RESÍDUOS DE ANTI-HELMÍNTICOS EM PRODUTOS CÁRNEOS E LÁCTEOS E IMPACTO AMBIENTAL

O uso inadequado de anti-helmínticos vem promovendo a presença de seus resíduos nos tecidos e em produtos de origem animal comercializados para alimentação humana.A quantidade de produtos anti-helmínticos em músculo, fígado, rins, gordura e leite supera, muitas vezes, o limite máximo de resíduos (LMR). O LMR é a concentração máxima do resíduo de um medicamento ou de seus metabólitos (expressa em mg/kg, µg/kg, mg/ℓ ou µg/ℓ do produto fresco) permitida legalmente ou reconhecida como admissível em um alimento. Este limite é determinado com base em análises toxicológicas e farmacocinéticas da substância, levando-se em consideração a ingestão diária aceitável (IDA) (para detalhes, ver *Capítulo 47*).

No Brasil, os valores dos LMRs de medicamentos veterinários definidos pelo Mercosul (Resolução GMC nº 54, de 29 de setembro de 2000) foram internalizados pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA – Instrução Normativa nº 12, de 10 de abril de 2001) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa – Resolução nº 53/2012). Para aqueles medicamentos cujos valores de LMRs não estão estabelecidos no Mercosul, são adotados os limites preconizados pelo *Codex Alimentarius*, pela União Europeia e pela Food and Drug Administration (FDA), órgão responsável, entre outras atividades, pelo controle da comercialização de medicamentos e alimentos (humano e animal), nos EUA.

Os riscos à saúde humana decorrentes da contaminação de alimentos com resíduos de medicamentos veterinários ainda não são bem conhecidos. Alguns estudos sugerem que a ingestão desses resíduos pode provocar reações alérgicas, alterações neurotóxicas, efeitos teratogênicos e carcinogênicos, além de possibilitar o desenvolvimento de resistência parasitária aos medicamentos.

No Brasil, dois programas nacionais monitoram a presença de medicamentos veterinários em produtos de origem animal: o Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC), desenvolvido pelo MAPA, que analisa diferentes classes de substâncias químicas, incluindo antimicrobianos, antiparasitários e anticoccidianos em carne, leite, ovos, mel e pescado; e o Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos (PAMVet), coordenado pela Anvisa, que avalia amostras de leite adquiridas no comércio.

Resultados do PNCRC, no ano de 2014, revelaram antiparasitários (abamectina, doramectina e ivermectina) em 3,17% das amostras de fígado bovino avaliadas, em níveis acima dos permitidos pela legislação brasileira. Maior número de não conformidade foi observado para ivermectina, incluindo amostra com nível de contaminação sete vezes maior que o limite de referência. Nas análises realizadas pelo PAMVet, no período de 2009 a 2010, cerca de 39,6; 33 e 17% das amostras de leite em pó, UHT e pasteurizado, respectivamente, foram positivas para presença de avermectinas. Nas amostras de leite, também foi observado que a contaminação por ivermectina foi a mais frequente, equivalendo a 82% dos resíduos de avermectinas detectadas.

A detecção de resíduos de avermectinas em leite, mesmo em níveis abaixo dos LMRs, é indicativa de falhas na adoção de boas práticas veterinárias, uma vez que não é recomendado o uso desses produtos em animais em fase de lactação.

As avermectinas são altamente lipofílicas, apresentam ampla distribuição no organismo e concentram-se principalmente nos tecidos adiposos. A excreção desses compostos no leite pode alcançar até 5% da dose administrada. Os processos de pasteurização, fervura e esterilização do leite não eliminam os antiparasitários, podendo ser encontrados resíduos desses medicamentos em diversos produtos lácteos.

Outra preocupação resultante do uso de anti-helmínticos é o impacto ambiental, uma vez que os resíduos eliminados nas fezes e na urina de animais podem contaminar solo, águas superficiais e lençóis freáticos. Diversos efeitos ecotóxicos têm sido relacionados com a eliminação desses medicamentos, principalmente de avermectinas, nas fezes dos animais tratados. Estudos demonstraram que a meia-vida de ivermectina no solo foi entre 91 e 217 dias no inverno e entre sete e 14 dias no verão.

Os resíduos no meio ambiente de endectocidas, que são excretados nas fezes (98%) sob a forma inalterada, podem causar modificações na fauna que coloniza o bolo fecal, devido a sua interferência na sobrevivência, no crescimento e na reprodução de diferentes invertebrados, como minhocas e besouros. Esses efeitos comprometem a degradação do bolo fecal, e o acúmulo desse material no ambiente pode propiciar o desenvolvimento de espécies de moscas e nematódeos, redução do retorno de nutrientes ao solo e diminuição da área útil de pastagem. A redução do número de insetos coprófagos pode afetar outros aspectos do

ecossistema, uma vez que várias espécies de insetos auxiliam na polinização de plantas e servem como alimentos para vertebrados.

A contaminação de sistemas aquáticos por medicamentos veterinários também pode causar impacto ambiental. Resíduos de lactonas macrocíclicas têm sido detectados em sedimentos aeróbicos presentes em águas, podendo ser tóxicos também para invertebrados aquáticos.

Os resíduos de anti-helmínticos não ocorrem no ambiente como contaminantes individuais, mas sim em misturas complexas com outros medicamentos e contaminantes. A interação desses compostos pode aumentar ou diminuir a toxicidade das substâncias. A exposição de parasitos a baixas concentrações de anti-helmínticos no ambiente pode favorecer o surgimento de cepas de parasitos resistentes.

CONTROLE ALTERNATIVO | BIOPROSPECÇÃO

O uso intensivo e incorreto dos anti-helmínticos, com o consequente desenvolvimento de resistência pelos parasitos, tem limitado o sucesso de programas de controle fundamentados na utilização desses medicamentos. Ademais, o tempo entre a descoberta de novas moléculas e o lançamento de um novo antiparasitário pode levar anos e consumir milhões de dólares, o que justifica que os produtos atualmente no mercado sejam utilizados de maneira racional. Como resultado, pesquisadores vêm procurando, por muitos anos, a busca por alternativas na terapia e controle das parasitoses em Medicina Veterinária.

O moderno manejo parasitário envolve um controle integrado e mais sustentável, e é fundamentado na combinação de três princípios básicos: manejo dos sistemas de pastagens; estimulação da resposta do hospedeiro; e modulação da biologia do parasito.

A imunômica, a genômica e a proteômica são linhas de pesquisa fundamentais para desenvolvimento de ferramentas para detecção de resistência, compreensão dos mecanismos de resposta do hospedeiro e expressão gênica de parasitos/hospedeiros, e também para produção de novos medicamentos e desenvolvimento de vacinas.

A fitoterapia está novamente em evidência em todo o mundo. Os estudos com plantas apresentam dados sobre seus efeitos diretos, influenciando as populações de endoparasitos; ou indiretos, que influenciam alguns mecanismos regulatórios do hospedeiro.

A atividade anti-helmíntica de diversas plantas tem sido atribuída aos metabólitos secundários, como taninos, flavonoides, alcaloides, saponinas, componentes sulfurados e óleos essenciais. Esses compostos são produzidos em pequenas quantidades e não essenciais ao desenvolvimento da planta, mas sua produção está relacionada com a defesa da mesma contra agentes externos (microrganismos, insetos e predadores), proteção da radiação ultravioleta e atração de polinizadores.

Dentre os metabólitos secundários, os taninos condensados representam a classe mais estudada para o controle de nematódeos em ruminantes. Essas substâncias são comumente encontradas em espécies da família Fabaceae (Leguminosae) e Anacardiaceae. O efeito anti-helmíntico de taninos é atribuído à sua capacidade de ligação com proteínas da cutícula, cavidade oral, esôfago, cloaca e vulva dos nematódeos, que interfere em processos biológicos dos helmintos. Estudos têm sugerido também um efeito indireto dos taninos ao aumentar a resposta imune do hospedeiro em função de sua ligação com proteínas da dieta, protegendo essas substâncias da degradação ruminal e, consequentemente, aumentando a disponibilidade proteica no intestino delgado.

Efeitos *in vitro* de plantas taniníferas sobre nematódeos têm demonstrado ação de taninos em diferentes estágios do parasito, como inibição da eclosão de ovos, do desenvolvimento de larvas de primeiro estádio (L_1), da eliminação de cutícula e migração de larvas infectantes. Estudos *in vivo*, em caprinos e ovinos, revelaram que taninos condensados podem causar redução na carga parasitária e na eliminação de ovos nas fezes, e interferência na fecundidade dos parasitos. Dentre esses efeitos, o mais frequentemente observado é a diminuição do número de ovos por grama de fezes, que geralmente está associada com redução da fecundidade dos nematódeos.

Muitos estudos têm relatado resultados promissores com extratos vegetais no controle de nematódeos de pequenos ruminantes. O tratamento de cultivos de larvas com os extratos aquosos de folhas *Cymbopogon*

citratus (capim-santo), *Digitaria insularis* (capim-açu) e *Musa cavendishii* (bananeira), *Allium sativum* (alho) e sementes de *Carica papaya* (mamão) resultou na redução do número de larvas dos gêneros *Haemonchus* e *Oesophagostomum* de caprinos. Efeitos *in vitro* ovicida e larvicida foram relatados para as espécies *Agave sisalana* (sisal) e *Hedera helix* (hera-inglesa), sendo correlacionados com a presença de saponinas e flavonoides. As saponinas, substâncias anfipáticas, formam complexos com esteroides e proteínas de membrana, interferindo na permeabilidade das membranas celulares.

O látex de *C. papaya*, contendo enzimas cisteína proteinases, apresenta atividade anti-helmíntica em ovinos, promovendo redução de OPG (ovos por grama de fezes) e do número de *H. contortus* adultos. O mecanismo de ação das cisteína proteinases consiste na interação com proteínas da cutícula dos helmintos, causando enfraquecimento, formação de bolhas e ruptura da cutícula, o que leva à liberação de tecidos internos e consequente morte do parasito.

Outras plantas como a *Cucurbita pepo* (abóbora), *Operculina hamiltonii* (batata-de-purga), *Melia azedarach* (lírio) *Mormodica charantia* (melão-de-são-caetano), *Chenopodium ambrosioides* (mastruz), *Ocimum gratissimum* (alfavaca) e *Azadirachta indica* (nim) têm sido usadas popularmente para o tratamento de helmintoses dos animais domésticos. No entanto, investigações *in vivo* sobre os efeitos de *A. indica*, *C. ambrosioides*, *A. sativum* em caprinos infectados com nematoides gastrintestinais não constataram eficácia anti-helmíntica.

Variações no efeito antiparasitário têm sido observadas entre os estudos *in vitro* e *in vivo* com diversas espécies vegetais. Nos ensaios *in vitro*, as preparações de plantas estão em contato direto com os parasitos e as concentrações de substâncias ativas nem sempre correspondem à sua biodisponibildade *in vivo*. Além disso, os constituintes bioativos podem sofrer biotransformação no organismo animal, levando à formação de compostos menos ativos. Dessa forma, os ensaios *in vivo* são essenciais para a validação científica das propriedades anti-helmínticas de plantas em condições naturais, e também para identificação de seus possíveis efeitos tóxicos.

As variações na composição de extratos vegetais têm dificultado o desenvolvimento e o registro de fitoterápicos. Diversos fatores podem influenciar a produção de metabólitos secundários, como clima, ritmo circadiano, altitude, condições de cultivo, estágio de desenvolvimento da planta e indução por estímulos mecânicos ou ataque de patógenos. A produção de fitoterápicos deve adotar critérios de controle de qualidade, especialmente nos aspectos de padronização, a fim de manter e garantir constância da composição química e da atividade terapêutica.

Plantas com moderada atividade anti-helmíntica, mesmo com eficácia inferior aos produtos sintéticos, podem fazer parte de um programa integrado de controle parasitário em sistemas de produção de ruminantes. O uso de produtos obtidos de plantas em associação aos medicamentos sintéticos poderá contribuir para aumentar a vida útil de anti-helmínticos disponíveis no mercado.

O uso de preparações homeopáticas também tem sido objeto de estudo sobre controle e prevenção das helmintoses (ver *Capítulo 68*).

O estudo de nanopartículas é outra área promissora para desenvolvimento de produtos com ação anti-helmíntica, com a pesquisa de sítios específicos de atuação dos medicamentos.

BIBLIOGRAFIA

Almeida, M. A. O.; Botura, M. B.; Santos, M. M.; Almeida, G.M.; Domingues, L. F.; Costa, S. L.; Batatinha. M.J.M. Efeitos dos extratos aquosos de folhas de *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf (capim-santo) e de *Digitaria insularis* (L.) Fedde (capim-açu) sobre cultivos de larvas de nematoides gastrintestinais de caprinos. *Rev. Bras. Parasitol. Vet*., v. 12, n. 3, p. 125-129, 2003.

Bath, G. F.; Hansen, J. W.; Krecek, R. C.; van Wyk, J. A.; Vatta, A. F. Sustainable approaches for managing haemonchosis in sheep and goats. *Final Report of Food and Agriculture Organization (FAO) Technical Co-operation.* Project No. TCP/SAF/8821(A), 2001.

Blackhall, W.J.; Prichard, R.K.; Beech, R.N. P-glycoprotein selection in strains of *Haemonchus contortus* resistant to benzimidazoles. *Vet. Parasitol.*, v. 152, p. 101-107, 2008.

Bourguinat, C.; Keller, K.; Bhan. A.; Peregrine. A.; Geary, T.; Prichard, R. Macrocyclic lactone resistance in *Dirofilaria immitis*. *Vet. Parasitol*. v. 181, n. 2-4, p. 388-392, 2011.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 53, de 2 de outubro de 2012. Dispõe sobre o Regulamento Técnico Mercosul- Metodologias Analíticas, Ingestão Diária Admissível e Limites Máximos de Resíduos para Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal. Diário Oficial da União, Brasília, 03 abr. 2012. Seção 1, p. 47.

Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 12, de 10 de abril de 2001. Adota o Regulamento Técnico Mercosul Metodologias Analíticas, Ingestão Diária Admissível e Limites Máximos de Resíduos de Medicamentos Veterinários em alimentos de origem animal. Diário Oficial da União, Brasília, 12 abr. 2001. Seção 1, p. 10.

Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria SDA nº 22, de 07 de abril de 2015. Diário oficial da União, Brasília, 10 abr. 2015. Seção 1, p. 15.

Britton, C.; Winter, A.D.; Marks, N. D.; Gu, H.; McNeilly, T.N. ; Gillan, V. ; Devaney, E. Application of small RNA technology for improved control of parasitic helminths. *Vet. Parasitol.* v. 212, p. 47-53, 2015.

Buttle, D.J.; Behnke, J.M.; Bartley, Y.; Elsheikha, H.M.; Bartley, D.J.; Garnett, M.C.; Donnan, A.A.; Jackson, F.; Lowe, A.; Dn. uce, I.R. Oral dosing with papaya latex is an effective anthelmintic treatment for sheep infected with *Haemonchus contortus*. *Parasites & Vectors*, v. 4, p. 1-11, 2011.

Canga, A. G.; Prieto, A. M. S.; Liébana, M. J. D.; Martinez, N. F.; Veja, M.S.; Vieitez, J.J.G. The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species. *Vet. J.*, v. 179, p. 25-37, 2009.

Ferreira, R.G.; Spisso, B.F.; Hora, I.M.C.; Monteiro, M.A.; Pereira, M.U.; Costa, R.P.; Carlos, B.S. Panorama da ocorrência de resíduos de medicamentos veterinários em leite no Brasil. Segurança Alimentar e Nutricional, v. 19, p. 30-49, 2012.

Furtado, L.F.; Bello, A.C.; dos Santos, H.A.; Carvalho, M.R.; Rabelo, É.M. First identification of the F200Y SNP in the β-tubulin gene linked to benzimidazole resistance in *Ancylostoma caninum*. *Vet. Parasitol.* v. 206, n. 3-4, p. 313-316, 2014.

Geary, T.G.; Bourguinat. C.; Prichard. R.K.; Evidence for macrocyclic lactone anthelmintic resistance in *Dirofilaria immitis*. *Top. Companion Anim. Med*. v. 26, n. 4, p. 186-192, 2011.

Ghosh, R.; Andersen, E.C.; Shapiro, J.A.; Gerke, J.P.; Kruglyak, L. Natural variation in a chloride channel subunit confers avermectin resistance in *C. elegans*. *Science*, v. 335 (6068), p. 574-578, 2012.

Horvat, A.J.M.; Petrovi, M.; Babic´, S.; Pavlovic´, D.M.; Ašperger, D.; Pelko, S.; Mance, A.D.; Kaštelan-Macan, M. Analysis, occurrence and fate of anthelmintics and their transformation products in the environment. *Trends in Analytical Chemistry*, v. 31, p. 61-84, 2012.

Hoste, H.; Torres-Costa, J.F.J. Non chemical control of helminthes in ruminnats: adapting solutions for changing worms in a changing world. *Vet. Parasitol.,* v. 180, p. 144-154, 2011.

Kanojiya, D.; Shanker, D.; Sudan, V. ; Jaiswal, A.K.; Parashar, R. Anthelmintic activity of *Ocimum sanctum* leaf extract against ovine gastrointestinal nematodes in India. *Res. Vet. Sci.*, v. 99, p. 165-170, 2015. doi: 10.1016/j.rvsc.2015.01.017.

Kanojiya, D.; Shanker, D.; Sudan, V. ; Jaiswal, A.K.; Parashar, R. *In vitro* and *in vivo* efficacy of extracts of leaves of *Eucalyptus globulus* on ovine gastrointestinal nematodes. *Parasitol. Res.* v. 114, n. 1, p. 141-148, 2015. doi: 10.1007/s00436-014-4169-1.

Kar, P.K.; Murmu, S.; Saha, S.; Tandon, V. ; Acharya. K. Anthelmintic efficacy of gold nanoparticles derived from a phytopathogenic fungus, *Nigrospora oryzae*. *PLoS One*. v. 9, p. e84693, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0084693.

Kenworthp, J.D.W. Glycoprotein Genes in *Haemonchus contortus*. 2013. 147 f. PHD Thesis (Department of Biology and Biochemistry) – University of Bath, Bath, Inglaterra.

Kerboeuf, D.; Guégnard, F. Anthelmintics are substrates and activators of nematode P glycoprotein. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* v. 55, p. 2224-2232, 2011.

Khan, Y.A.; Singh, B.R.; Ullah. R.; Shoeb, M.; Naqvi, A.H.; Abidi, S.M. Anthelmintic effect of biocompatible zinc oxide nanoparticles (ZnO NPs) on *Gigantocotyle explanatum*, a neglected parasite of indian water buffalo. *PLoS One*. v. 10, p. e0133086, 2015.

Kopp, S.R.; Coleman, G.T.; McCarthy, J.S.; Kotze, A.C. Application of *in vitro* anthelmintic sensitivity assays to canine parasitology: detecting resistance to pyrantel in *Ancylostoma caninum*. *Vet. Parasitol.*, v. 15, p. 284-93, 2008.

Kwa, M. S. G.; Venestra, J. G.; Roos, M. H. Benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* is correlated with a conserved mutation at amino acid 200 in β-tubulin isotype 1. *Molec. Biochem. Parasitol.*, v. 63, p. 299-303, 1994.

Lespine, A.; Ménez, C.; Bourguinat, C.; Prichard, R.K. P-glycoproteins and other multidrug resistance transporters in the pharmacology of anthelmintics: Prospects for reversing transport-dependent anthelmintic resistance. *International Journal*

for Parasitology: Drugs and Drug Resistance, v. 2, p. 58-75, 2012.

Martin, R.J.; Verma, S.; Choudhary, S.; Kashyap, S.; Abongwa, M.; Zheng, F.; Robertson, A.P. Anthelmintics: The best way to predict the future is to create it. *Vet. Parasitol.* v. 212, p. 18-24, 2015.

Mederos, A.E.; Ramos, Z.; Banchero, G.E. First report of monepantel *Haemonchus contortus* resistance on sheep farms in Uruguay. *Parasit.* Vectors, v. 7, p. e598, 2014.

Mercado Comum do Sul (Mercosul). Resolução GMC nº 54/2000. Regulamento Técnico Mercosul Metodologias Analíticas, Ingestão Diária Admissível e Limites Máximos de Resíduos para Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal. Disponível em: http://www.inmetro.gov.br/barreirastecnicas/PDF/GMC_RES_2000-054.pdf

Molento, M.B.; Veríssimo, C.J.; Amarante, A.T.; Van Wyk, J.A.; Chagas, A.C.S.; Araújo, J.V. ; Borges, F.A. Alternativas para o controle de nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes. *Arq. Inst. Biol.*, v. 80, p. 253-263, 2013.

Nery, P.S.; Nogueira, F.A.; Oliveira, N. J.; Martins, E.R.; Duarte, E.R. Efficacy of extracts of immature mango on ovine gastrointestinal nematodes. *Parasitol. Res.*, v. 111, n. 6, p. 2467-2471, 2012.

Pacheco-Silva, E.; Souza, J.R.; Caldas, E.D. Resíduos de medicamentos veterinários em leite e ovos. *Quim. Nova,* v. 37, p. 111-122, 2014.

Schweitzer, N. ; Fink, G.; Ternes, T.A.; Duis, K. Effects of ivermectin-spiked cattle dung on a water–sediment system with the aquatic invertebrates *Daphnia magna* and *Chironomus riparius*. *Aquatic Toxicology*, v. 97, p. 304-313, 2010.

Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN). Disponível em: http://www.sindan.org.br/sd/base.aspx?controle=8. Acesso em 1º de março de 2016.

Suárez, V. H.; Lifschitz, A.L.; Sallovitz, J.M.; Lanusse, C.E. Effects of faecal residues of moxidectin and doramectin on the activity of arthropods in cattle dung. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 72, p. 1551-1558, 2009.

43

Agentes Anticestódios e Antitrematódeos

Maria Angela Ornelas de Almeida | Maria Consuêlo Caribé Ayres | Vamilton Álvares Santarém

INTRODUÇÃO

Os anticestódios e antitrematódeos são medicamentos usados no controle de várias espécies de platelmintos em animais domésticos. Os antitrematódeos são utilizados no tratamento de infecções por *Fasciola* spp., principalmente os estágios imaturos, que são responsáveis pela forma aguda da doença e, muitas vezes, conseguem resistir à ação terapêutica. Estes medicamentos têm ainda atuação em outros trematódeos de ruminantes, como *Paramphistomum, Eurytrema pancreaticum, Dicrocoelium dendriticum,* e do gato, *Platynosomum illiciens* (= *P. fastosum*).

As infecções por cestódios parecem ser pouco patogênicas para ruminantes, e o tratamento com medicamentos específicos às vezes é desnecessário. Em pequenos animais, as infecções por cestódios merecem maior atenção, pois algumas delas, como a equinococose/hidatidose, causada pelo *Echinococcus granulosus,* apresentam potencial zoonótico. Em equinos, estudos têm mostrado associação entre infecção pelo cestódio *Anoplocephala perfoliata* e abdome agudo (cólica), o que culminou em especialidades farmacêuticas associando nematoticidas com o praziquantel (cestodicida).

O tratamento das infecções por trematódeos e cestódios durante vários anos apresentou resultados insatisfatórios, pois os medicamentos não eram ativos para todas as espécies e os estágios evolutivos. Atualmente, o controle destas infecções é mais eficaz com o aparecimento de medicamentos com maior atividade nos platelmintos.

SUBSTITUTOS FENÓLICOS

Os substitutos fenólicos são utilizados no controle de infecções por trematódeos, cestódios e nematódeos, mas apresentam baixo índice de segurança e reduzido espectro anti-helmíntico.

Nomes genéricos e químicos

São também conhecidos como:

- **Disofenol**: 2,6-di-iodo-4-nitrofenol
- **Nitroscanato**: 4-(4'-nitrofenoxi)fenilisotiocianato
- **Nitroxinila**: 4-hidroxi-3-iodo-5-nitrobenzonitrila.

Espectro anti-helmíntico

Os substitutos fenólicos apresentam eficácia sobre cestódios das famílias Taeniidae e Dipylidiidae em cães, Anoplocephalidae em equinos e Davaineidae em aves. Atuam em trematódeos, principalmente, da família Fasciolidae em ruminantes. Alguns destes compostos apresentam também ação em nematódeos hematófagos. Os Quadros 43.1 e 43.2 apresentam o espectro de atividade destes medicamentos.

Modo de ação

Os substitutos fenólicos interferem no metabolismo respiratório dos helmintos, bloqueando a produção de energia por inibição da fosforilação oxidativa mitocondrial. Estes compostos impedem o aproveitamento das reações de oxirredução para produção de adenosina trifosfato (ATP), e a energia é perdida sob a forma de calor. Os fenóis são desacopladores da fosforilação oxidativa, provavelmente, por facilitarem o retorno dos íons H^+ para a matriz mitocondrial, desfazendo assim o gradiente de pH responsável pela síntese de ATP. Após o esgotamento de suas reservas energéticas, os parasitos morrem por inanição. O tegumento do trematódeo é um importante alvo da ação destes medicamentos, e também do cestódio, uma vez que causa o desprendimento do escólex da mucosa intestinal e de proglotes proximais. A estimulação de adenosina trifosfatase (ATPase) pode estar também relacionada com o modo de ação dos substitutos fenólicos.

QUADRO 43.1 Atividade de medicamentos antitrematódeos em ruminantes.

Medicamentos	*Paramphistomum*	*Dicrocoelium*	*Fasciola*		
			Adulto	> 6 semanas	< 6 semanas
Nitroxinil	–	–	+	+	–
Closantel	+	–	+	+	–
Niclosamida	+	–	–	–	–
Rafoxanida	±*	–	+	+	–
Albendazol	–	–	±*	±	–
Luxabendazol	–	–	+	ND	ND
Triclabendazol	–	±	+	+	+
Clorsulon	–	–	+	+	–

+: alta atividade; ±: atividade aceitável; –: inativo; ND: não descrito na literatura; *: atividade em altas doses.

QUADRO 43.2 Atividade de medicamentos anticestódios em ruminantes, equinos e caninos.

Medicamentos	Ruminantes	Equinos		Caninos		
	Moniezia	*Anoplocephala*	*Paranoplocephala*	*Taenia*	*Dipylidium*	*Echinococcus*
Nitroscanato	–	–	–	+	+	±
Niclosamida	±	+	+	+	+	±
Praziquantel	+	+	+	+	+	+
Epsiprantel	+	+	+	+	+	+
Mebendazol	–	+	+	±	±	–

Albendazol	+	–	–	ND	ND	+
Fembendazol	+	±	±	+	–	–
Oxfendazol	+	–	–	–	–	–
Pirantel	–	+*	+*	–	–	–

+: alta atividade; ±: atividade aceitável; –: inativo; ND: não descrito na literatura; *: atividade em altas doses.

Farmacocinética

Os fenólicos associam-se fortemente às proteínas plasmáticas, favorecendo a sua distribuição para os tecidos e a eliminação lenta no organismo. A biotransformação ocorre no trato gastrintestinal e no fígado. O medicamento e seus metabólitos são eliminados, principalmente, pelas fezes, através da via biliar.

A absorção do nitroscanato é feita no sistema digestório, sendo excretado principalmente nas fezes. O restante do medicamento é eliminado na urina como 4-(4-aminofenoxi) acetanilida. Quando administrado a animais em jejum, sua eficácia é prejudicada devido à passagem rápida pelo trato gastrintestinal.

A maior atividade da nitroxinila é obtida pela administração parenteral, pois sua biotransformação por microrganismos do rúmen reduz sua eficácia. A absorção é por via sistêmica, a partir do tecido subcutâneo e muscular, e a biotransformação ocorre no fígado. A absorção é rápida, níveis plasmáticos máximos são obtidos entre 30 e 60 min, e a meia-vida plasmática, em ovinos, é superior a 30 dias. Alta concentração deste medicamento é observada no fígado e plasma. A excreção ocorre através da urina e das fezes por um período de aproximadamente 30 dias.

A alta afinidade dos substitutos fenólicos às proteínas resulta no longo período de carência para consumo de carne e leite (Quadro 43.3).

Efeitos tóxicos

A margem de segurança destes fenólicos não é tão alta como a de outros compostos anti-helmínticos (Quadro 43.3). Os animais apresentam boa tolerabilidade ao medicamento; entretanto, mesmo quando usado na dose recomendada, pode causar perda do apetite e diarreia. Em doses elevadas, observam-se cegueira e sinais característicos de intoxicação por compostos desacopladores da fosforilação oxidativa, como: hiperventilação, hipertermia, convulsões e taquicardia.

QUADRO 43.3 Índice de segurança, período de carência e formulação de medicamentos anticestódeos e antitrematódeos.

		Período de carência (dias)				
		Carne		Leite		
Medicamentos	Índice de segurança	Bovino	Ovino	Bovino	Ovino	Formulação
Niclofolana	2 a 6	7	14	5	5	Solução, tablete e bólus
Nitroscanato	40					Comprimido
Nitroxinila	3 a 5	30	30	NR		Solução
Closantel	4 a 6	28				Solução
Niclosamida	5 a 7	1,5	1,5	1		Suspensão, pasta e comprimido
Rafoxanida	5	21	21	NR		Suspensão e pó solúvel

Praziquantel	5					Solução, tablete e comprimido
Epsiprantel	40 a 90*					Solução e comprimido
Triclabendazol	20	14	28	NR		Suspensão
Clorsulon	25	8		4		Solução

NR: não recomendado nas fêmeas em lactação. *40 para gatos e 90 para cães.

Os cães tratados com nitroscanato podem apresentar vômitos. Não há contraindicação do seu uso em cães com mais de 3 semanas de idade, em fêmeas prenhes ou em lactação.

As reações adversas manifestadas nos animais tratados com nitroxinila são principalmente taquicardia, taquipneia e hipertermia, quando as doses são superiores a 40 mg/kg. No local de aplicação, podem-se observar edema e coloração amarelada na pele. Este medicamento pode ser usado em fêmeas prenhes.

Posologia, formulação e administração

Muitos dos substitutos fenólicos são administrados por via oral na forma de suspensão e ocasionalmente por via parenteral (subcutânea) como solução.

A nitroxinila apresenta eficácia elevada sobre o gênero *Fasciola* a partir de 8 semanas da infecção na dose de 10 mg/kg pelas vias oral, subcutânea ou intramuscular. A eficácia é aproximadamente de 30% nos estágios mais jovens até a oitava semana da infecção.

As formulações destes medicamentos são apresentadas no Quadro 43.3 e as dosagens e as vias de administração no Quadro 43.4.

QUADRO 43.4 Dose de medicamentos com atividade em cestódios e trematódeos nos animais domésticos.

Medicamentos (mg/kg)*	Bovino	Ovino	Caprino	Equino	Suíno	Cães	Gato	Aves
Nitroscanato						50		
Nitroxinila	10	10						133 a 444[+]
Closantel	[5] a 15	[5] a 10						
Niclosamida	50 a 70	100		200 a 300		100 a 125		100 a 200
Rafoxanida	[3] a 7,5	7,5						
Praziquantel	15	15		10		5 [3,5 a 7,5]	5 a 20*** [3,5 a 7,5]	
Epsiprantel						5,5	2,75	
Mebendazol	10 a 15**	10 a 15		20***		22***		10**
Albendazol	10	7,5				25***		60 a 120[†]
Fembendazol	10	7,2		10		50***		
Oxfendazol	5	5		10				
Luxabendazol		10						
Triclabendazol	12	5 a 10	5 a 10					

Clorsulon	[4] a 7	[4] a 7						
Pirantel				13,2				

*Administração oral. **Três dias consecutivos. ***Cinco dias consecutivos. [ ] Aplicação subcutânea. [+]ppm em água, uso em faisão. [†]mg/kg de ração, durante 15 dias consecutivos para aves galiformes e anseriformes (120 mg/kg).

SALICILANILIDAS

As salicilanilidas foram empregadas como anti-helmínticos a partir da década de 1960, porém apresentam espectro de ação reduzido. O uso destes antiparasitários tem sido recomendado para ruminantes no controle de populações de nematódeos resistentes aos benzimidazóis e às lactonas macrocíclicas.

Nomes genéricos e químicos

São também conhecidos como:

- **Closantel**: N-{5-cloro-4[(4-clorofenil)cianometil]-2-metilfenil}-2-hidroxi-3,5-di-iodoclobenzamida
- **Niclosamida**: (2,5-dicloro-4-nitrosalicilanilida; 5-cloro-N-(2-cloro-4-nitrofenil)-2-hidroxibenzamida)
- **Rafoxanida**: N-[3-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-hihroxi-3,5-di-iodobenzamida.

Espectro anti-helmíntico

As salicilanilidas atuam principalmente no controle de trematódeos e cestódios (Quadros 43.1 e 43.2) e de alguns nematódeos hematófagos dos animais domésticos, como *Haemonchus* spp. e *Ancylostoma* spp.

Resistência. Uma cepa de *Fasciola hepatica* resistente ao closantel e à rafoxanida já foi identificada, sendo esta resistência associada à diminuição da enzima glutationa transferase-S.

Modo de ação

Os medicamentos do grupo das salicilanilidas apresentam o mesmo modo de ação dos substitutos fenólicos. São desacopladores da fosforilação oxidativa mitocondrial, interferindo na biotransformação energética do parasito.

Farmacocinética

Similar aos substitutos fenólicos, as salicilanilidas associam-se fortemente às proteínas plasmáticas, e sua atividade anti-helmíntica depende do seu tempo de permanência no plasma. A concentração plasmática máxima é observada em 12 a 24 h. A biotransformação ocorre no trato gastrintestinal e no fígado. O medicamento e seus metabólitos são eliminados principalmente pelas fezes, através da via biliar.

O closantel é um composto lipofílico, com elevada afinidade de ligação com proteínas plasmáticas, principalmente a albumina, e restrita distribuição tissular, o que reduz os riscos de resíduos nos animais tratados. O nível plasmático máximo é alcançando entre 8 e 24 h da administração oral e entre 24 e 48 h na parenteral, na dose de 10 mg/kg. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 4 e 14 dias em caprinos e ovinos, respectivamente. A biotransformação do closantel ocorre no fígado, por um processo de desiodinação redutora, e seus metabólitos, como também o composto original, são excretados nas fezes, via bile. A eliminação mais rápida do closantel, pelos caprinos, resulta na redução da sua eficácia.

A niclosamida é insolúvel no meio aquoso, sendo fracamente absorvida pelo trato gastrintestinal. A pequena porção absorvida é biotransformada em uma amina relativamente inativa, a aminoclosamida. Este medicamento é rapidamente excretado nas fezes e na urina.

A rafoxanida é bem absorvida no trato intestinal e a concentração plasmática máxima ocorre em 24 a 48 h após a aplicação, sendo a meia-vida plasmática de 4 dias. Níveis razoáveis do medicamento são encontrados 42 dias após o tratamento.

O período de carência para consumo de carne e leite de animais tratados com salicilanilidas está descrito no Quadro 43.3.

Efeitos tóxicos

Estes efeitos são característicos da intoxicação por compostos desacopladores da fosforilação oxidativa, como descrito para os substitutos fenólicos. As reações adversas são principalmente observadas em animais submetidos a estresse, em condições nutricionais ruins ou com alta carga parasitária. Os índices de segurança destes medicamentos são apresentados no Quadro 43.3.

Estudos de toxicidade do closantel demonstraram que doses até 40 mg/kg são bem toleradas, entretanto, pode ser observada intoxicação aguda na dose de 50 mg/kg, resultando em dilatação da pupila, exoftalmia, anorexia, fraqueza e morte. Não foram observados efeitos carcinogênicos, teratogênicos ou embriotóxicos com o uso deste medicamento.

Raramente, os animais tratados com niclosamida apresentam cólica e diarreia após 3 a 4 h do tratamento. Lesões hepática e renal são observadas em cães tratados com doses cinco vezes superiores à terapêutica. Em aves, ocorrem intoxicações com altas doses. A niclosamida pode ser administrada em fêmeas prenhes, porém seu uso é incompatível com os organofosforados.

Os efeitos tóxicos são raros em animais tratados com rafoxanida, na dose recomendada. Entretanto, inapetência, diarreia e cegueira podem ser observadas entre 5 e 7 dias após sua administração, e morte súbita, em 48 h, sendo esta relacionada com infecções maciças por *F. hepatica*. Seu uso em animais em lactação não é recomendado.

Posologia, formulação e administração

As salicilanilidas são formuladas (Quadro 43.3) em suspensão, comprimidos, grânulos (incorporação na ração) para administração oral e em solução para administração parenteral.

A administração oral de closantel em bovinos apresenta eficácia de 93% sobre estágios de *F. hepatica* maiores de 8 semanas. Nos estágios iniciais de desenvolvimento, até 6 semanas da infecção, a eficácia diminui para 75%. O closantel é administrado pelas vias oral, subcutânea e intramuscular, a depender da formulação comercializada. A posologia e a administração são apresentadas no Quadro 43.4.

PIRAZINOISOQUINOLONAS

As pirazinoisoquinolonas continuam sendo os medicamentos de escolha no tratamento das infecções por cestódios em animais domésticos. Quando administradas em altas doses, são eficazes em estágios imaturos no hospedeiro intermediário. O mais importante princípio ativo deste grupo é o praziquantel.

O praziquantel é uma mistura racêmica, constituída dos isômeros levógiro e dextrogiro. O enantiômero (–), levógiro, é a única forma com atividade esquistossomicida reconhecida *in vivo* e *in vitro*.

Nomes genéricos e químicos

São também conhecidas como:

- **Epsiprantel**: 2-(cicloexilcarbonil)-4-oxo-[1,2,3,4,6,7,8,12b]-octa-hidropirazino [2,1-a][2]benza-zepine
- **Praziquantel**: 2-ciclo-hexilcarbonil-[1,2,3,6,7,11b] hexa-hidro-4H-pirazino [2,1-a] isoquinolona-4-1.

Espectro anti-helmíntico

O praziquantel é conhecido por sua atividade nos cestódios (Quadro 43.2), incluindo as fases adultas e de larvas. É o cestodicida mais utilizado na medicina veterinária, uma vez que é eficaz sobre cestódios das famílias Taeniidae e Dipylidiidae de cães e gatos, Anoplocephalidae em equinos, e Davaineidae de aves. É eficaz, ainda sobre o estágio larval ou tissular da *Taenia solium*, o *Cysticercus cellulosae*. Também é indicado para répteis e pequenos mamíferos. Em seres humanos o praziquantel é recomendado no tratamento da neurocisticercose e

esquistossomose.

O epsiprantel tem atividade sobre cestódios (Quadro 43.2) de cães, gatos, ovinos e equinos, sendo menos efetivo no tratamento da esquistossomose.

Resistência. Os mecanismos de resistência do gênero *Schistosoma* ao praziquantel parecem estar relacionados com mutações na subunidade beta dos canais de cálcio ou diferenças na expressão de genes que codificam estes canais.

Modo de ação

Estes medicamentos têm efeito, no parasito, sobre o potencial de membrana das células musculares, promovendo a inibição das bombas de sódio (Na^+) e potássio (K^+), aumentando a permeabilidade da membrana a certos cátions mono- e divalentes, principalmente cálcio (Ca^{2+}), o que resulta na contração muscular paralítica (paralisia espástica) e na desintegração do tegumento dos cestódios. Estudos têm mostrado que as lesões no tegumento de trematódeos (*Schistosoma* spp.) provocadas pelo praziquantel expõem antígenos de superfície do parasito, permitindo a destruição pelo sistema imune do hospedeiro.

As alterações morfológicas resultantes da utilização do praziquantel na dose curativa aumentam a exposição de antígenos de *Schistosoma mansoni* e a ligação de células da resposta imune do hospedeiro, que é necessária para a completa atividade do composto.

Farmacocinética

O praziquantel é estável em condições normais, insolúvel em água, solúvel em etanol e em alguns solventes orgânicos, como o clorofórmio.

O medicamento é absorvido por difusão passiva, distribuído pelo organismo animal, e ultrapassa as barreiras gastrintestinal e hematencefálica. A absorção (75 a 100%) ocorre principalmente na porção inicial do intestino delgado, em 24 h, após administração oral, mas sua biodisponibilidade é variável e aumentada quando interage com os alimentos.

A biotransformação ocorre no fígado, e a associação com inibidores de citocromo P-450 aumenta sua biodisponibilidade. O composto ativo é o próprio praziquantel, e os metabólitos conjugados e hidrolisados são inativos. O efeito de primeira passagem pelo fígado é significativo, com pequena porção permanecendo na circulação. Com a dose terapêutica de 5 mg/kg, observa-se concentração plasmática máxima em 30 a 120 min, e os metabólitos ativos são distribuídos rapidamente nos tecidos, sendo eliminados após 4 a 6 h. A meia-vida varia entre 0,8 e 1,5 h. O medicamento é excretado principalmente pela urina e nas fezes.

A ingestão de medicamentos como cloroquina, antiepilépticos e corticoesteroides pode causar diminuição da biodisponibilidade do praziquantel. Os níveis plasmáticos do metabólito ativo do albendazol (sulfóxido) são aumentados, se o praziquantel e o albendazol forem administrados simultaneamente, o que prolonga a disponibilidade do último composto.

Efeitos tóxicos

Perfeita tolerabilidade para todas as espécies animais. Reações adversas de intensidade moderada e de curta duração ocorrem em poucas horas após sua administração e incluem distúrbios digestivos como náuseas, vômitos e cólicas. A formulação para uso parenteral pode causar inflamação no local da aplicação. Não deve ser usado em cães e gatos com menos de 4 e 6 semanas de vida, respectivamente. Não há evidências de fetotoxicidade, teratogenicidade e mutagenicidade.

O epsiprantel é pobremente absorvido no trato gastrintestinal. Efeitos tóxicos não têm sido observados em cães tratados com epsiprantel nas doses acima de 90 vezes a dose terapêutica (Quadro 43.3), contudo, não deve ser administrado em cães e gatos com menos de 4 e 6 semanas de idade, respectivamente.

Posologia, formulação e administração

A dose de 5 mg/kg, oral, é recomendada para o tratamento de cestódios em cães e gatos. Os medicamentos estão disponíveis em comprimidos ou tabletes para administração oral (Quadro 43.3). O praziquantel é também

formulado como solução para uso parenteral, sendo utilizados no máximo 3 mℓ por local de aplicação, e transcutâneo (*spot-on*) para gatos. O uso concomitante com dexametasona reduz sua eficácia.

A formulação em pasta de ivermectina e praziquantel para equinos, na dose de 1 mg/kg, é efetiva para *Anoplocephala perfoliata*, nematódeos gastrintestinais e *Gasterophilus* spp. A dose subcutânea de 50 mg/kg de praziquantel controla a infecção por cisto de *Taenia hydatigena* e *T. ovis* em ovinos. Uma única dose de 0,15 mℓ/kg e de 10 mg/kg administrada, respectivamente, pela via intramuscular ou oral, em frangos resultou na eliminação de *Raillietina tetragona*, *R. cesticillus* e *Amoebotaenia cuneata.* O praziquantel é o medicamento de escolha no tratamento contra *Platynosomum illiensis*, o trematódeo que parasita ductos biliares de gatos, na dose diária de 20 mg/kg via oral por 3 a 5 dias.

No controle de cisticercose, cenurose e hidatidose, o praziquantel é usado na dose de 50 a 250 mg/kg, diariamente, durante 1 ou 2 semanas. A posologia está descrita no Quadro 43.4.

BENZIMIDAZÓIS

Os princípios ativos do grupo dos benzimidazóis são usados, principalmente, como medicamentos antinematódeos (ver *Capítulo 44*). Entretanto, o triclabendazol (TCBZ) tem apresentado alta eficácia em estágios adultos e imaturos de *Fasciola*. Outros compostos benzimidazóis com eficácia sobre trematódeos e cestódios (Quadros 43.1 e 43.2) requerem doses mais altas.

Nomes genérico e químico

Também conhecido como triclabendazol – 5-cloro-6(2,3-diclorofenoxi)-2-(metil)benzimidazol.

Espectro anti-helmíntico

O triclabendazol tem alta eficácia em estágios adultos e imaturos (a partir da primeira semana da infecção) de *Fasciola* spp. e *Paragonimus* spp. e apresenta atividade reduzida no *Dicrocoelium dendriticum* (Quadro 43.1).

Resistência. Estudos demonstraram populações de *F. hepatica*, de ovinos, caprinos e bovinos resistentes ao triclabendazol. Para o triclabendazol não há evidências de que uma mutação na molécula de tubulina-β tenha levado ao desenvolvimento da resistência. Alterações na absorção e na biotransformação do composto, como o aumento da quantidade de glicoproteína-P (P-gp), permitindo maior efluxo destes produtos e, consequentemente, diminuição de sua concentração no interior das células do parasito, podem estar envolvidas no mecanismo da resistência.

Modo de ação

O principal modo de ação desses medicamentos parece estar relacionado com a desorganização estrutural no tegumento dos cestódios e trematódeos, causando sua destruição. O composto triclabendazol penetra por difusão no tegumento do parasito. O preciso mecanismo de ação ainda necessita ser elucidado; a ligação com a tubulina-β e interferência na polimerização dos microtúbulos (ver *Capítulo 44*) são mais bem aceitas quando verificados outros possíveis mecanismos de interferência no metabolismo energético ou na coordenação neuromuscular do parasito.

Farmacocinética

O medicamento é absorvido no trato gastrintestinal; o produto original não é detectado no plasma, sendo completa e rapidamente biotransformado no fígado em sulfóxido (TCBZ.SO), que é o metabólito responsável pela atividade terapêutica, e em sulfona ($TCBZ.SO_2$). A hidroxilação do triclabendazol e dos seus dois metabólitos acontece também no fígado, originando os metabólitos hidróxi, que são excretados na bile. A via mono-oxigenase-flavina é a principal para a conversão do triclabendazol em TCBZ.SO, enquanto a combinação com o citocromo P-450 resulta na conversão do TCBZ.SO para $TCBZ.SO_2$, por sulfonação. O rúmen pode atuar como um reservatório do composto; a microflora pode realizar a sulforredução do TCBZ.SO e OH-TCBZ.SO para triclabendazol e OH-TCBZ. O triclabendazol pode também ser oxidado para TCBZ.SO pela microflora do sistema digestório antes da sua absorção ou pela mucosa intestinal durante a absorção.

O padrão de biotransformação do triclabendazol nos ovinos difere de acordo com a qualidade do alimento. A concentração do medicamento no sangue (C) foi mais lenta (C = 27,91 h) e a área sob a curva (ASC) do TCBZ.SO é levemente mais alta (ASC = 1.042 mg·h/mℓ) quando os ovinos receberam dieta de baixa qualidade em comparação os submetidos a dieta de alta qualidade (C = 16,01 h; ASC = 832,4 mg·h/mℓ). O tempo de permanência de TCBZ.SO é cerca de 40% maior nos ovinos com dieta de baixa qualidade.

O triclabendazol se une fortemente às proteínas séricas (90 a 95%), especialmente a albumina. O nível plasmático máximo ocorre em 24 e 48 h para os metabólitos sulfóxido e sulfona, respectivamente. A concentração plásmatica decresce lentamente em 12 dias. A associação com ivermectina pode interfeir na deposição do triclabendazol e seus metabólitos. A biodisponibilidade sistêmica do triclabendazol pode ser reduzida, mas as concentrações plasmáticas máximas de TCBZ.SO e $TCBZ.SO_2$ aumentam nas primeiras 12 e 24 h, respectivamente.

A principal via de excreção é a biliar. Não deve ser usado em fêmeas em lactação. O período de carência para consumo da carne está registrado no Quadro 43.3.

Efeitos tóxicos

Doses altas do triclabendazol causam incoordenação, fraqueza do trem posterior, anorexia e diminuição das concentrações de aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, colesterol e nitrogênio ureico. Não há evidências de efeitos teratogênicos ou embriotóxicos.

Posologia, formulação e administração

O medicamento é formulado em suspensão para administração oral. No tratamento da fasciolose aguda, a dose pode ser repetida após a quinta semana. Os Quadros 43.3 e 43.4 mostram estes dados.

MISCELÂNEA DE MEDICAMENTOS ANTICESTÓDIOS E ANTITREMATÓDEOS

Clorsulon: 4-amino-6-(tricloroetenil)-1,3-benzenedissulfonamida

Clorsulon é uma sulfonamidina eficaz no controle de estágios adultos e imaturos (6 a 8 semanas de idade) de *Fasciola hepatica* (Quadro 43.1). Este medicamento inibe as enzimas glicolíticas, a fosfogliceroquinase e a fosfogliceromutase, impedindo a oxidação da glicose para acetato e propionato, bloqueando, deste modo, a glicólise e, consequentemente, a produção de energia pelo parasito. O medicamento é absorvido no trato intestinal e 25% da dose ligam-se aos eritrócitos. O poder residual é de 8 dias nos tecidos do hospedeiro. Não é recomendado seu uso em vacas em lactação. O clorsulon apresenta boa tolerabilidade pelos ruminantes, e o índice de segurança é de 25 vezes a dose recomendada. Existe diferença na suscetibilidade entre bovinos, machos e fêmeas para o clorsulon quando associado à ivermectina. Após administração de 2 mg/kg destes medicamentos, o número de exemplares de *F. hepatica* nos machos e fêmeas variaram, respectivamente, de 0 a 2 e 39 a 78. Não foram observados efeitos mutagênicos e embriotóxicos nos animais tratados com o clorsulon. O medicamento pode ser administrado por via oral ou parenteral (Quadros 43.3 e 43.4). Estudos apontam cepas de *F. hepatica* resistentes ao clorsulon.

Pirantel: (E)-1,4,5,6-tetra-hidro-1-metil-2[2-(2-tienilo)etenil]pirimidina

Este medicamento pertence ao grupo das tetra-hidropirimidinas (ver *Capítulo 44*) e tem apresentado eficácia no controle dos cestódios *Anoplocephala perfoliata*, *A. magna* e *Paranoplocephala mamillana*, em equinos, quando administrado na forma de pomoato, duas vezes mais a dose recomendada para nematódeos (Quadro 43.4).

ASSOCIAÇÕES DE MEDICAMENTOS ANTI-HELMÍNTICOS

O Quadro 43.5 indica as principais associações de anti-helmínticos com ação sobre cestódios e trematódeos.

QUADRO 43.5 Associações de medicamentos anti-helmínticos, com ação em cestódios e trematódeos.

Medicamentos	Hospedeiros
Clorsulon + ivermectina	Bovino e ovino
Epsiprantel + pirantel	Cão
Niclosamida + oxibendazol	Cão
Pirantel + oxantel	Cão
Praziquantel + febantel	Cão
Praziquantel + ivermectina	Equino
Praziquantel + milbemicina oxima	Gato
Praziquantel + pirantel	Cão
Praziquantel + pirantel + febantel	Cão
Praziquantel + pirantel + oxantel	Cão
Rafoxanida + oxibendazol	Bovino e ovino
Rafoxanida + tiabendazol	Bovino e ovino
Rafoxanida + levamisol	Bovino e ovino

BIBLIOGRAFIA

Barragry, T. B. *Veterinary drug therapy*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994, 1076 p.

Bina, J. C. Anti-helmínticos. In: Silva, P. *Farmacologia*, 4 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994, 1217 p.

Brander, G. C.; Pugli, D. M.; Bywater, R.S.; Jenkins, W. L. *Veterinary applied pharmacology & therapeutics.* Bailliere Tindall, 1991, 513 p.

Bygott, J. M.; Chiodini, P. L. Praziquantel: Neglected drug? Ineffective treatment? Or therapeutic choice in cystic hydatid disease? *Acta Tropica*, v. 111, pp. 95-101, 2009.

Chai, J.Y. Praziquantel treatment in trematode and cestode infections: an update. *Infect. Chemother*. v. 45, pp. 32-43, 2013.

Cupit, P.M.; Cunningham, C. What is the mechanism of action of praziquantel and how might resistance strike? *Future Med. Chem.* v. 7, pp. 701-705, 2015.

Einstein, R.; Jones, R. S.; Knifton, A.; Starmer, G. A. *Principles of veterinary therapeutics*. Singapore, Longman Scientific & Technical, 1994, 488 p.

Fairweather, I. Triclabendazole progress report, 2005–2009: an advancement of learning? *J. Helminth.*, v. 83, pp. 139-150, 2009.

Fairweather, I. Triclabendazole: new skills to unravel an old(ish) enigma. *J. Helminth.*, v. 79, pp. 227-234, 2005.

Getachew, A.M.; Innocent, G.; Proudman, C.J.; Trawford, A.; Feseha, G.; Reid, S.W.; Faith, B.; Love, S. Field efficacy of praziquantel oral paste against naturally acquired equine cestodes in Ethiopia. *Parasitol. Res.* v. 112, pp. 141-146, 2013.

Hanna, R.E.; McMahon, C.; Ellison, S.; Edgar, H.W.; Kajugu, P.E.; Gordon, A.; Irwin, D.; Barley, J.P.; Malone, F.E.; Brennan, G.P.; Fairweather, I. *Fasciola hepatica*: a comparative survey of adult fluke resistance to triclabendazole, nitroxynil and closantel on selected upland and lowland sheep farms in Northern Ireland using faecal egg counting, coproantigen ELISA testing and fluke histology. *Vet. Parasitol.* v. 207, pp. 34-43, 2015.

Hennessy, D. R.; Sangester, N. C.; Steel, J. W.; Collins, G.H. Comparative pharmacokinetic disposition of closantel in sheep and goats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, v. 16, pp. 254-60, 1993.

Lanusse, C. E. Comportamiento farmacocinetico y eficacia clinica de drogas antihelminticas en ruminantes. *Rev. Bras.*

Parasitol. Vet., v. 4, pp. 339-44, 1995 (Suplemento 1).

Martínez-Valladares, M.; Cordero-Pérez, C.; Rojo-Vázquez. F.A. Efficacy of an anthelmintic combination in sheep infected with *Fasciola hepatica* resistant to albendazole and clorsulon. *Exp. Parasitol.* v. 136, pp. 59-62, 2014.

Miller, C. M.; Howell, M. J.; Boray, J. C. Glutathione S-tranferase as markers of salicylanilide resistance in isolates of *Fasciola hepatica*. *Int. J. Parasitol*., v. 24, pp. 533-42, 1994.

Moll, L.; Gaasenbeek, C.P.H.; Vellema, P.; Borgsteede, F.H.M. Resistance of *Fasciola hepatica* against tricabendazole in cattle and sheep in The Netherlands. *Vet. Parasitol*., v. 91, pp. 153-58, 2000.

Ofori-Adjei, D.; Dodoo, A. N. O.; Appiah-Danquah, A.; Couper, M. A review of the safety of niclosamide, pyrantel, triclabendazole and oxamniquine. *Int. J. Risk & Safety in Med.*, v. 20, pp. 13-122, 2008.

Redman, C. A.; Robertson, A.; Fallon, P.G.; Modha, J.; Kusel, J. R., Doenhoff, M.J.; Martin, R. J. Praziquantel: An urgent and exciting challenge. *Parasitology Today*, v. 12, n. 1, pp. 14-20, 1996.

Rim, H. J.; Kim, M. S.; Ha, J.H; Chang, D. S. Experimental chemotherapeutic effects of niclofolan (Bayer 9015, Bilevon) on the animals infected with *Paragonimus westermani* or *P. iloktsuenensis*. *Vet J.*, v. 154, n. 1, pp. 11-34, 1997.

Rothwell, J.T.; Lacey, E.; Sangster, N. C. The binding of closantel to ovine serum albumin, and homogenate fractions of *Haemonchus contortus*. *Int. J. Parasitol*., v. 30, pp. 769-75, 2000.

Snyder, I. S.; Finch, R. G. Anthelmintic drugs. IN: Graig, C. R., Stetzel, R. E. *Modern pharmacology*. 4 ed., Boston, New York, Toronto, London: Brown & Company; 1994, 637 p.

Stitt, A. W., Fairweather, I. The effect of the sulphoxide metabolite of triclabendazole (Fasinex) on the tegument of mature and immature stages of the liver fluke, *Fasciola hepatica*. *Parasitology*, v. 108, pp. 555-67, 1994.

Stoitsova, S. R.; Gorchilova, L. N. Effects of luxabendazole on the tegument of *Fasciola hepatica*. *J. Helminthol.*, v. 68, pp. 73-80, 1994.

Watson, M. Praziquantel. *J. Exotic Pet Med*., v 18, pp. 229-231, 2009.

44

Agentes Antinematódeos

Maria Angela Ornelas de Almeida | Maria Consuêlo Caribé Ayres | Vamilton Álvares Santarém | Sabrina Mota Lambert

INTRODUÇÃO

A maioria das doenças causadas por helmintos está associada aos nematódeos, por sua ampla distribuição geográfica e efeitos patogênicos em diversas espécies animais. Os medicamentos antinematódeos constituem um grupo de compostos utilizados com fins curativo e preventivo desta classe de parasitos que se localizam em diversos órgãos e tecidos dos hospedeiros, principalmente no sistema gastrintestinal.

As plantas se constituíram nos primeiros anti-helmínticos – os papiros egípcios, os escritos chineses nas folhas de bambu e as tábuas de argila dos sumérios registravam o uso de plantas bioativas como a menta, o alecrim, a camomila, o absinto e a babosa. Mais tarde, surgiram compostos com índice de segurança e espectro de ação baixos, dos quais se destacavam tetracloroetileno, tetracloreto de carbono, tolueno, befênio, arsenicais, fenotiazina, piperazina e dietilcarbamazina. Com a evolução dos anti-helmínticos, muitos destes compostos não são utilizados no tratamento de infecções por nematódeos, tendo sido substituídos por medicamentos mais eficazes e com maior margem de segurança.

ORGANOFOSFORADOS

Os organofosforados foram introduzidos na década de 1950 como ectoparasiticidas e posteriormente empregados como anti-helmínticos, mas foram substituídos por compostos com maior atividade anti-helmíntica e menor toxicidade. Atualmente, os organofosforados são utilizados principalmente como ectoparasiticidas (ver *Capítulo 46*).

Modo de ação

Os organofosforados bloqueiam a ação da acetilcolinesterase na acetilcolina, evitando a hidrólise deste neurotransmissor (ver *Capítulo 6*). Estes anticolinesterásicos interagem com o sítio esterásico da enzima, impedindo que esta exerça sua função na neurotransmissão sináptica, resultando em paralisia espástica e eliminação do parasito.

Farmacocinética

Os organofosforados são absorvidos no trato intestinal, porém apresentam um grau de instabilidade variável em meio alcalino, de modo que podem ser parcialmente hidrolizados nas áreas alcalinas do intestino delgado. Esses medicamentos são lipossolúveis, sendo facilmente absorvidos através da pele. Os organofosforados são rapidamente oxidados e inativados no fígado, sendo eliminados principalmente na urina.

Os períodos de carência no consumo do leite e da carne após administração dos organofosforados são

apresentados no Quadro 44.1.

Efeitos tóxicos

O índice de segurança é geralmente pequeno (Quadro 44.1) e, por este motivo, maior atenção deve ser dada ao uso correto da dose. Os principais efeitos tóxicos nos animais são letargia, anorexia, diarreia, polaciúria, vômitos, salivação e tremores musculares, estando relacionados com atividade prolongada da acetilcolina junto aos seus receptores muscarínicos e nicotínicos. O sulfato de atropina reduz parcialmente estes efeitos tóxicos, pois atua apenas como antagonista de receptores muscarínicos. Os organofosforados não devem ser administrados em animais desnutridos ou expostos a outros agentes anticolinesterásicos, como levamisol, morantel e pirantel.

QUADRO 44.1 Índice de segurança, período de carência e formulação dos principais medicamentos antinematódeos.

Medicamentos	Índice de segurança	Período de carência (dias)						Formulação
		Carne				Leite		
		Bovino	Ovino	Equino	Suíno	Bovino	Ovino	
Triclorfon	6	1	1	1	2	0		Solução, pasta, pó
Closantel	4 a 6	28						Solução, suspensão
Disofenol	3							Solução
Levamisol	3 a 10	3 a 7	3		3	NR	1	Suspensão, solução
Tetramisol	5	3			87	NR		Suspensão e solução
Pirantel	10				10***			Suspensão, solução, pasta
Albendazol	8 a 20	27	14	10		5	3	Suspensão, solução
Fembendazol	20 a 100	14	14	14	14	3	3	Suspensão, grânulos, comprimidos, *pellets*
Mebendazol	20 a 27		7	14	14			Suspensão, pasta, comprimidos
Oxibendazol	60	14	14	14	14	2	2	Suspensão, pasta, grânulos
Oxfendazol	10 a 20	14	21	20	14	3,5	NR	Suspensão, pasta
Febantel	33 a 40	14	7		7	2	2	Suspensão
Abamectina	3,5*	21			5	NR		Solução, grânulos
Doramectina	10 a 25	35 a 50	35 a 50		28 a 50	NR		Solução
Eprinomectina	5	0				0		Solução
Ivermectina	10 a 30**	45	21		28	NR	NR	Solução, comprimido, pasta
Selamectina	10							Solução
Milbemicina	20							Comprimido
Moxidectina	10	28				NR		Solução, gel e tabletes

Monepantel	10		8			NR		Solução

NR: não recomendado em animais destinados à produção de leite para consumo humano. *Novilhos jovens. **Ruminantes. ***Semanas.

Posologia, formulação e administração

Os organofosforados são administrados por via oral, nas formas de pasta, solução e *pellets* (incorporado à ração), ou pela via cutânea (na forma de solução), aplicados no dorso do animal (Quadros 44.1 e 44.2).

GRUPO DOS SUBSTITUTOS FENÓLICOS E SALICILANILIDAS

A maioria dos substitutos fenólicos e salicilanilidas apresentam atividade em cestódios e trematódeos, conforme descrito no *Capítulo 43*. Entretanto, o disofenol, o nitroscanato, o closantel e o nitroxinila têm eficácia nos nematódeos.

Disofenol: 2,6-di-iodo-4-nitrofenol

O disofenol é um substituto fenólico que tem atividade em estágios adultos de ancilostomídeos de cães e gatos e tricostrongílideos de ruminantes. É um desacoplador da fosforilação oxidativa mitocondrial. A absorção deste antiparasitário ocorre no trato intestinal e a biotransformação, no fígado. Pequena parte da dose é excretada na urina, nas primeiras 24 h após dosificação, e o restante nas fezes. A meia-vida plasmática é de 7 a 14 dias em cães e acima de 30 dias em ovinos. O índice de segurança é de três vezes a dose terapêutica e, em caso de intoxicação, observam-se nos animais opacidade de córnea, taquicardia, polipneia, hipertermia; nos casos fatais, *rigor mortis* precoce. Pode ser usado em fêmeas prenhes. O composto é apresentado como solução para administração parenteral, preferencialmente subcutânea. O tratamento deve ser repetido, na mesma dosagem, após a terceira semana, pois o medicamento não elimina os estágios histotrópicos dos parasitos.

Nitroscanato: 4-(nitrofenoxi)fenilisotiocianato

O nitroscanato é um substituto fenólico (ver *Capítulo 43*) que apresenta eficácia sobre nematódeos gastrintestinais de cães.

Nitroxinila: 4-hidroxi-3-iodo-5-nitrobenzonitril

O nitroxinila é um substituto fenólico indicado para o tratamento e o controle de *Haemonchus* spp. (inclusive de cepas resistentes a outros princípios ativos), *Bunostomum phlebotomum* e *Oesophagostomum* spp., em ruminantes.

Closantel: N-{5-cloro-4-[(-4-clorofenil) cianometil]-2-fenil}-2-hidroxi-3,5-di-iodobenzamida

O closantel pertence ao grupo das salicilanilidas (ver *Capítulo 43*) e apresenta atividade em estágios adultos e imaturos em desenvolvimento de *Haemonchus* spp. em ruminantes. No entanto, *H. contortus* resistente ao closantel já foi identificada em ovinos.

QUADRO 44.2 Posologia e vias de administração de antinematódeos para uso nos animais domésticos.

Medicamentos (mg/kg)*	Bovinos	Ovinos	Caprinos	Suínos	Equino	Cães e gatos	Aves
Triclorfon	44 a 75	44 a 75	44 a 75	50	40 a 44		
Closantel	[5] a 10	[5] a 10					
Disofenol	(10)	(10)				(7,5)	

Levamisol	(7,5 a 8)	(7,5 a 8)	(7,5 a 8)	7,5 a 8		5 a 11	25 a 50
Tetramisol	(15)	(15)	(15)	15			2,75
Pirantel	25	25	25	22	20	15	
Albendazol	7,5 a 10†	5			5	25 (3 dias)	
Fembendazol	7,5 a 10	7,5		5	5 a 10	50 (3 dias)	60 ppm (6 dias)
Flubendazol				5		22	
Mebendazol		10 a 15	10 a 15	30 ppm (10 dias)	5 a 10	22 (3 dias)	10 (3 dias)
Oxibendazol	5 a 10	5		5 a 15	10 a 20		
Oxfendazol	4,5†	5		4,5	5 a 10		
Febantel	7,5	5		5	6 a 20	10 a 15 (3 dias)	
Abamectina	[0,2]			[0,1]			
Doramectina	[0,2] {0,5} [0,7]*	(0,3)		0,3*			
Eprinomectina	{0,5}	{0,5}	{0,5}				
Ivermectina	[0,2] {0,5} [0,63]	0,2	0,2	0,3	0,2	0,006	
Selamectina						{6 a 12}	
Milbemicina D						1	
Milbemicina oxima						0,5	
Moxidectina	[0,2] [1]				0.4	0,003	
Emodepsida						{3}	
Monepantel		2,5					
Piperazina	275 a 440	400 a 800	400 a 800	110 a 250	110 a 250	110 a 250	32

*Administração oral. [ ] Via subcutânea. * Via intramuscular. (–) Via subcutânea ou intramuscular. †Via intrarruminal. { }Via transdérmica.

IMIDAZOTIAZÓIS

Os imidazotiazóis foram comercializados a partir de 1965, e o tetramisole foi o primeiro princípio ativo deste grupo químico. Mais tarde demonstrou-se que a atividade anti-helmíntica deste medicamento se limitava ao isômero levógiro, o levamisol.

Nomes genéricos e químicos

Também conhecidos como:

- **Levamisol**: 2,3,5,6,tetra-hidro-6-fenilimidazo{2,1-*b*}tiazol
- **Tetramisol**: 2,3,5,6,tetra-hidro-6-fenilimidazo{2,16}tiazol.

Espectro anti-helmíntico

O levamisol apresenta atividade em estágios adultos e imaturos em desenvolvimento de nematódeos gastrintestinais e pulmonares de ruminantes, suínos, equino e aves. Não é ovicida, apresenta baixa eficácia para *Trichuris* spp. e estágios imaturos inibidos de nematódeos e não tem ação em cestódios e trematódeos. No cão, tem eficácia em microfilárias de *Dirofilaria immitis.* Além da ação antinematódea, o levamisol é conhecido por estimular a resposta imune celular nos animais, promovendo o desvio da resposta de um padrão Th2 para Th1, via indução de interleucina 18. Estes efeitos estão relacionados com a concentração e o tempo de exposição do medicamento.

Resistência. A resistência dos gêneros *Haemonchus, Trichostrongylus*, *Ostertagia* e *Cooperia* ao levamisol está amplamente distribuída. Alterações no número ou na sensibilidade dos receptores colinérgicos nicotínicos representam os mecanismos de resistência do parasito ao levamisol. Vários genes possivelmente relacionados à resistência ao levamisol têm sido identificados. O *locus mpi* para a enzima fosfomanose isomerase parece envolvido na alteração de receptores da membrana do *Oesophagostomum dentatum*, enquanto as famílias dos genes *lev* e *unc* parecem estar ligadas a alterações nos receptores colinérgicos e na regulação intracelular de Ca^{+2} em *Caenorhabditis elegans,* modelo que pode ser aplicado a outros nematódeos. Estudos têm apontado ainda para os receptores de rianodina como possíveis participantes neste processo (indivíduos resistentes apresentam maior quantidade desses receptores), visto que a rianodina controla a concentração intracelular de Ca^{+2} e, consequentemente, o efeito do levamisol na contração muscular.

Modo de ação

Os imidazotiazóis penetram no parasito através da cutícula (via transcuticular), e como são agonistas colinérgicos atuam seletivamente em receptores nicotínicos sinápticos e extrassinápticos, das membranas das células musculares dos helmintos, induzindo a abertura dos canais de cátions mediados por acetilcolina, levando à despolarização da membrana e causando contração muscular e paralisia espástica dos parasitos, que são eliminados do pulmão por meio do muco bronquial e do trato intestinal junto com as fezes, em 24 a 36 h após o tratamento.

Farmacocinética

Após administração oral, o levamisol é rapidamente absorvido no sistema gastrintestinal e o nível plasmático máximo é observado entre 2 e 3 h. Após injeção subcutânea, este nível ocorre entre 30 min e 1 h, e no muco bronquial o pico de concentração é de 3 a 4 h. O medicamento distribui-se amplamente pelos tecidos e atinge alta concentração no fígado, onde é biotransformado. A meia-vida plasmática é de 6 a 8 h e 90% da dose são eliminados na urina em 24 h. A sua eficácia anti-helmíntica está mais relacionada com o pico de concentração plasmática que com o tempo de permanência no organismo do animal. Em bovinos e ovinos, quando o levamisol é administrado por vias oral e intrarruminal, a biodisponibilidade do composto se reduz a 42 e 45%, repectivamente, como resultado de maior degradação no sistema gastrintestinal ou associação com a digestão. Na formulação *pour-on* (percutânea) são também menores os níveis de concentração no plasma e no fluido gastrintestinal. A maior biodisponibilidade é obtida quando o medicamento é utilizado pela via subcutânea. Os imidazotiazóis não são recomendados para uso em fêmeas em lactação. O período de carência para consumo da carne está descrito no Quadro 44.1.

Efeitos tóxicos

O levamisol é relativamente tóxico para equino, cães e gatos e os sintomas de intoxicação são do tipo colinérgico, semelhantes aos organofosforados, e aparecem em 10 a 20 min após administração do medicamento, persistindo por 4 a 6 h. O uso parenteral, sob a forma de fosfato, pode estar associado a uma

reação inflamatória local. Não tem efeitos embriotóxicos ou teratogênicos. O uso concomitante deste medicamento com outros agonistas colinérgicos, como organofosforados e carbamatos, não é recomendado.

Posologia, formulação e administração

Está disponível em suspensão e solução (Quadro 44.1), na forma de cloridrato, para administração oral em bovinos, ovinos, suínos e aves; cutânea (*pour-on*) e bólus para bovinos e sob a forma de sais de fosfato para uso parenteral (subcutânea) em bovinos e ovinos. O Quadro 44.2 apresenta posologia e via de administração destes medicamentos.

TETRA-HIDROPIRIMIDINAS

As tetra-hidropirimidinas ou pirimidinas foram comercializadas a partir de 1966 para o tratamento de nematódeos gastrintestinais de ovinos e, posteriormente, foram usadas em bovinos, equinos, suínos e caninos.

Nomes genéricos e químicos

Também conhecidas como:

- **Pirantel**: 1,4,5,6-tetra-hidro-1-metil-2-[2(2-tienil) etinil] pirimidina
- **Morantel**: 1,4,5,6-tetra-hidro-1-metil-2[2-3-metil-2-tienil)etenil] pirimidina
- **Oxantel**: 1,4,5,6-tetra-hidro-1-metil-2-[2-(5-hidrofenil)etinil] pamoato de pirimidina.

Espectro anti-helmíntico

O pirantel é utilizado no controle de estágios adultos e imaturos de nematódeos gastrintestinais, especialmente de equinos e cães, sendo seu uso limitado nos ruminantes e suínos. O morantel tem eficácia nos diversos estágios de nematódeos gastrintestinais e ação profilática na eliminação de larvas infectantes de nematódeos pulmonares de ruminantes. O oxantel tem atividade para o gênero *Trichuris* em cães.

Resistência. Foi documentada a resistência de nematódeos de ruminantes ao morantel e de equinos ao pirantel. A resistência de nematódeos a este grupo químico está associada à modificação das propriedades do receptor nicotínico para acetilcolina, assim como acontece para os imidazotiazóis.

Modo de ação

As pirimidinas são agonistas colinérgicos, apresentando ação farmacológica similar à do levamisol. O pirantel atua no receptor nicotínico de subtipo-L e o oxantel no receptor de subtipo-N. Por este motivo, a combinação do pirantel com o oxantel aumenta o espectro de ação para helmintos e reduz o potencial para desenvolvimento da resistência.

Farmacocinética

As pirimidinas são pouco absorvidas no sistema gastrintestinal e a concentração sérica máxima ocorre em quatro horas. Os medicamentos são biotransformados no fígado, sendo a maior parte excretada de forma inalterada nas fezes. Nos cães, 40% da dose são eliminados pela urina e, nos ovinos, apenas 17%.

O pirantel é apresentado como tartarato, que é hidrossolúvel, com pouca absorção gastrintestinal, e como pamoato que é pobremente hidrossolúvel e, portanto, com boa absorção no sistema digestório. Após administração oral, o pico de concentração plasmática ocorre entre duas e três horas. Em cães e suínos, sob a forma de pamoato, os metabólitos são eliminados na urina, porém nos ruminantes, é eliminado principalmente nas fezes.

O morantel é formulado como um sal tartarato, tornando-o hidrossolúvel, aumentando deste modo a sua absorção intestinal. A concentração máxima no fígado foi observada em 48 h, não sendo este medicamento detectado nos tecidos depois de 216 h do tratamento. Devido à baixa lipossolubilidade e, consequentemente, à menor distribuição tissular, pode ser recomendado em vacas em lactação. Os metabólitos são excretados

principalmente nas fezes e apenas 17% da dose são eliminados na urina em 96 h.

O oxantel é pouco solúvel em água, o que reduz sua absorção intestinal e permite maior eficácia sobre os parasitos localizados no intestino grosso.

Efeitos tóxicos

São semelhantes aos do levamisol, porém, raramente observam-se reações adversas nos animais. Vômitos e cólicas têm sido descritos em cães. Não foi demonstrado efeito teratogênico com o uso das pirimidinas, podendo ser utilizadas em cadelas prenhes ou em lactação e também em cães jovens. O índice de segurança é mostrado no Quadro 44.1.

Posologia, formulação e administração

As pirimidinas são apresentadas na forma de suspensão, pasta, solução, comprimidos e bólus de liberação contínua (Quadro 44.1). A posologia e a via de administração destes medicamentos são apresentadas no Quadro 44.2.

BENZIMIDAZÓIS

Após a descoberta do tiabendazol em 1961, foram sintetizados, no final dessa década, novos benzimidazóis, o que representou um grande avanço no tratamento das helmintoses dos animais domésticos.

Os compostos benzimidazólicos são classificados como tiazólicos, metilcarbamatos, halogenados e pró-benzimidazóis.

Tiazólicos

Também conhecidos como:

- **Tiabendazol**: 2-(4'-tiazolil)-benzimidazol
- **Cambendazol**: isopropil [2-(4-tiazol)-1H-carbonilamino benzimidazol.

Metilcarbamatos

Também conhecidos como:

- **Albendazol**: metil [(5-propiltiol)-1H-benzimidazol-2]carbamato
- **Fembendazol**: metil [(5-fenitil)-1H-benzimidazol-2)] carbamato
- **Mebendazol**: metil [5-(benzoil)-1H-benzimidazol-2]carbamato
- **Oxibendazol**: metil [5-(n-propoxi)-1H-benzimidazol-2] carbamato
- **Oxfendazol**: metil [5-(fenilsufinil)-1H-benzimidazol-2]carbamato.

Halogenado

Também conhecido como triclabendazol – 5-cloro-6(2,3-diclorofenoxi)-2-(metil)benzimidazol (ver *Capítulo 43*).

Pró-benzimidazol

Também conhecido como febantel – N{2-[2,3-bis(metoxi-carbonil)guanidinol]5-(fenitio)fenil}-2-metoxicatamida.

Espectro anti-helmíntico

Os benzimidazóis em geral têm alta eficácia contra estágios adultos e imaturos (em desenvolvimento ou inibido) de nematódeos gastrintestinais e pulmonares de ruminantes, equinos, suínos, cães e gatos (Quadro 44.3). Têm também ação ovicida, e sua eficácia no controle de cestódios e trematódeos é variável (ver *Capítulo 43*). Em aves mebendazol e fembendazol são recomendados para o tratamento dos gêneros *Ascaridia* e *Capillaria*,

enquanto o oxibendazol é eficaz contra *Ascaridia* e *Heterakis*. O albendazol mostrou-se efetivo no controle do protozoário *Plasmodium berghei* e parece causar supressão da resposta imune celular e estimular a resposta imune humoral. Na dose de 10 mg/kg/dia, por 6 semanas, pode causar necrose dos cistos de *Echinococcus granulosus* em pulmão de ovinos infectados naturalmente, e na formulação de dispersão sólida apresentou eficácia contra larva *migrans* de *Toxocara canis*.

Resistência. A resistência de nematódeos aos benzimidazóis foi detectada, pela primeira vez, em *H. contortus* de ovino, que se tornaram resistentes ao tiabendazol 3 anos após sua comercialização. Atualmente, a resistência de *H. contortus* aos benzimidazóis é um problema global.

Outros nematódeos gastrintestinais, como os gêneros *Trichostrongylus, Cooperia* e *Ostertagia,* nas espécies ovina, caprina e bovina, vêm desenvolvendo resistência a este grupo de anti-helmínticos. Nos equinos a resistência aos benzimidazóis parece restrita aos ciatostomídeos. Os nematódeos têm locais de ligação com alta afinidade pelo benzimidazol hidrofóbico. A resistência está associada às mutações no gene da tubulina, ocasionando a diminuição e/ou perda de receptores de alta afinidade de ligação dos benzimidazóis a esta. Foram identificadas três mutações pontuais (SNP) no gene que codifica a subunidade β desta proteína, e que estão diretamente associadas à resistência a este composto em nematódeos como *H. contortus*, *T. colubriformis* e *Telodorsagia circumcincta* e pequenos *Strongylus* de equinos.

A transversão do nucleotídio timina (T) para adenina (A) no códon 200 desse gene (mutação F200Y) ocasiona a substituição do aminoácido fenilalanina (Phe – TTC) pela tirosina (Tyr – TAC), resultando em alterações internas no monômero β da tubulina e inibindo a ligação do benzimidazol ao sítio ativo da proteína. Esta mesma alteração foi identificada na posição 167 deste gene (mutação F167Y), tendo sido observada pela primeira vez em cepas resistentes de *H. contortus* e de ciatostomíneos, onde a mutação F200Y estava ausente. Até então a mutação F200Y era tida como a mais comum e fortemente associada à resistência em populações de nematódeos. Entretanto, estudos mais recentes têm demonstrado crescente importância da mutação F167Y para resistência aos benzimidazóis. A terceira mutação neste gene envolve a transversão da adenina (A) pela citosina (C) no códon 198, levando a substituição de um glutamato (Glu) por alanina (Ala) – (mutação E198A). Tal mutação, no entanto, é pouco descrita em populações naturais e isolados de laboratório. Vale ressaltar que a presença de apenas uma destas mutações já é suficiente para que o parasito apresente fenótipo resistente aos benzimidazóis.

Modo de ação

Os benzimidazóis atuam sobre os parasitos por ligação a tubulina, a subunidade estrutural proteica dos microtúbulos. A molécula de tubulina é um heterodímero constituído de duas subunidades muito relacionadas, a α-tubulina e a β-tubulina. Os benzimidazóis atuam ligando-se seletivamente à subunidade β desta proteína, alterando sua conformação estrutural e inibindo assim a união das duas subunidades. Com isto, ocorrem modificações no padrão de polimerização para a formação de microtúbulos, interrompendo processos vitais para a função celular, como divisão mitótica, transporte de nutrientes e alterações estruturais da célula. A afinidade do benzimidazol à tubulina é o principal fator que determina a atividade antiparasitária. Quanto maior a afinidade de ligação do benzimidazol com esta proteína, mais sensível é o parasito a este composto.

QUADRO 44.3 Atividade anti-helmíntica dos benzimidazóis, das avermectinas e das milbemicinas.

Nematódeos	TBZ	MBZ	ABZ	FBZ	OFZ	OBZ	FEB	IVM	ABM◊	DRM◊	EPM◊	SLM	MXD	MBM
Ruminantes														
Dictyocaulus	-	±	+	+	+	-	+	+	+	+	+		+	
Haemonchus	+*	+	+	+	+	+*	+	+	+	+	+		+	
Ostertagia	±*	+	+	+	+	±*	+	+	+	+	+		+	
Trichostrongylus	+*	+	+	+	+	+*	+	+	+	+	+		+	

Bunostomum	+*	+	±	±	+	+*	+	+	+	+	+		+	
Cooperia	±*	+	+	+	+	+*	+	±	±	+	+		+	
Nematodirus	±*	±	+	+	+	+*	+	±	±	+	+		+	
Strongyloides	+*	-	±	±	-	±*	-	+	+	+	+		+	
Oesophagostomum	+*	±	+	+	+	+*	+	+	+	+	+		+	
Trichuris	-	+	-	±	-	-	±	+	+	+	+		+	
Equino														
Habronema	-	-		+	-		-	+					+	
Parascaris	±	+	+	±	+	+	+	+					+	
Strongyloides	+	-	-	±	-	+	-	+					+	
Strongylus (grande)	+	+	+	+	+	+	±	+					+	
Ciatostomíneos	+	+	+	+	+	±	+	+					+	
Oxyuris	+	+	+	+	+	+	+	+					+	
Suíno														
Metastrongylus	-	-		-	-	-	±	+	+					
Hyostrongylus	+	+		+	+	+	+	+	+					
Ascaris	-	+		+	+	+	+	+	+					
Strongyloides	-	-		-	-	±	-	+	+					
Oesophagostomum	+	+		+	+	+	+	+	+					
Trichuris	-	-		-	-	-	-	+	+					
Cão e gato														
Ancylostoma		+	+	+		+	+					+		+
Toxocara	+	+	+	+		+	+					+		+
Uncinaria		+	-	+		+	+					+		+
Strongyloides	+	-		+			-					+		+
Trichuris		+	-	+		-	+					+		+
Dirofilaria								#				+	#	#

ABM: abamectina; ABZ: albendazol; DRM: doramectina; EPM: eprinomectina; FBZ: fembendazol; FEB: febantel; IVM: ivermectina; MBM: milbemicina; MBZ: mebendazol; MXD: moxidectina; OBZ: oxibendazol; OFZ: oxfendazol; SLM: selamectina; TBZ: tiabendazol; (+) alta atividade; (±) atividade aceitável; (-) inativo. *Não apresenta atividade para estágios inibidos. ‡ Indicação para bovinos. #Atividade em microfilárias de *D. immitis*.

Os efeitos farmacológicos dos benzimidazóis incluem déficit energético do parasito por destruição das células intestinais e inibição da produção de ovos.

Farmacocinética

Os princípios ativos do grupo dos benzimidazóis têm modo de ação similar, e a diferença de eficácia entre estes princípios está relacionada com a biodisponibilidade, sendo esta associada, principalmente, à solubilidade da substância. Os compostos pró-benzimidazóis são biotransformados *in vivo* em benzimidazóis.

Os benzimidazóis são insolúveis em água e pouco solúveis na maioria dos solventes orgânicos. O tiabendazol, o mebendazol e o cambendazol, sendo mais hidrossolúveis, caracterizam-se pela rápida, porém baixa, absorção gastrintestinal, níveis plasmáticos reduzidos e alta excreção nas fezes. O albendazol, o fembendazol e o oxfendazol, com menor solubilidade no fluido gastrintestinal, apresentam lenta absorção, mantendo, neste fluido e no plasma, altas concentrações de seus metabólitos. A biotransformação dos benzimidazóis ocorre, primariamente, no fígado e em tecidos extra-hepáticos, como fluidos gastrintestinais, e envolve processos de oxidação (sulfoxidação), redução dos seus respectivos derivados sulfóxido (metabólitos ativos), acetilação, hidroxilação e reações de conjugação. Duas etapas sequenciais de oxidação, mediadas pelos sistemas enzimáticos, mono-oxigenase-flavina e citocromo P-450, participam na produção dos metabólitos sulfóxido e sulfona no fígado.

Os benzimidazóis são eliminados pela urina e pelas fezes. A magnitude da excreção dos metabólitos depende da espécie animal e do componente formado durante a biotranformação.

A fração não biotransformada destes compostos retorna posteriormente ao sistema gastrintestinal, exercendo sua ação sobre os nematódeos, sendo eliminada pela via biliar através das fezes. Uma parte dos metabólitos formados é conjugada com substâncias endógenas, como ácido glicurônico, glutationa, acetona e sulfato, formando produtos inativos e hidrossolúveis que são excretados pelas vias urinária ou biliar. Observa-se, também, a eliminação de alguns compostos benzimidazólicos através do leite.

A biotransformação de compostos benzimidazólicos pode também ocorrer no sistema gastrintestinal pela flora bacteriana. Os fluidos ruminal e intestinal são capazes de reduzir e reciclar a netobimina e o albendazol e oxidar o albendazol e o fembendazol em sulfóxido e, em menor grau, convertê-lo em sulfona, o que pode elevar a atividade anti-helmíntica destes compostos.

A ligação dos benzimidazóis com as proteínas plasmáticas, especialmente a albumina, determina uma prolongada permanência do medicamento potencialmente ativo no organismo animal, favorecendo sua atividade anti-helmíntica. Estes medicamentos, por serem lipossolúveis, são trocados reversivelmente entre o plasma e os tecidos, principalmente do sistema gastrintestinal, sendo estas trocas influenciadas pelo pH do plasma e dos fluidos digestivos. Os benzimidazóis têm menor solubilidade no pH ruminal do que no pH abomasal, e o efeito reservatório do rúmen pode influenciar a biodisponibilidade destes compostos.

O grupo químico de substituição (aromático ou alifático) situado na posição 5- do anel benzimidazólico tem interferência na biotransformação do medicamento. Os compostos que apresentam o grupo aromático retardam a oxidação do átomo de enxofre (fembendazol, oxfendazol) ou a redução do grupo acetona (mebendazol), resultando no aumento do tempo de permanência e na meia-vida de eliminação dos compostos, melhorando deste modo sua eficácia, quando comparados com medicamentos que apresentam o grupo alifático (albendazol e parbendazol) na mesma posição.

O mebendazol é também pouco absorvido no sistema gastrintestinal. Menos de 15% se ligam às proteínas plasmáticas, e a concentração sérica máxima ocorre entre 9 e 24 h, observando-se resíduos até 2 dias após o tratamento. O medicamento é biotransformado para sulfóxido de oxfendazol, metabólito ativo, e sulfona, relativamente inativa. Aproximadamente 90% da dose não são absorvidos, sendo eliminados inalterados nas fezes. A parte absorvida é excretada basicamente pela urina.

O oxfendazol atinge concentrações máximas no plasma em seis horas e no fluido abomasal entre 16 e 48 h. No fígado é biotransformado em sulfóxido de fembendazol (FBZ.SO), responsável por sua atividade anti-helmíntica. A maior parte do medicamento e de seus metabólitos (65%) é excretada nas fezes em 48 h.

O fembendazol é absorvido principalmente no abomaso, sendo biotransformado para sulfóxido (FBZ.SO), denominado de oxfendazol, e posteriormente para sulfona ($FBZ.SO_2$), metabólito menos ativo. A maior hidrossolubilidade do oxfendazol favorece seu uso em doses menores quando comparado com o composto original, o fembendazol. Em ovinos e bovinos, pouca quantidade do composto original é detectada no plasma,

após administração oral. A excreção ocorre principalmente pelas fezes. Em ovinos, as concentrações plasmáticas máximas do fembendazol, do sulfóxido e da sulfona são alcançadas em 24, 30 e 36 h, respectivamente, e no fluido abomasal em 30, 48 e 72 h. Em bovinos, a administração do fembendazol segue o mesmo padrão de biotransformação dos ovinos, diferindo apenas na área sob a curva de concentração sérica (ASC), que em bovinos é de 0,75/ℓ e em ovinos de 0,44/ℓ. Em suínos, após administração oral (5 mg/kg), o nível plasmático máximo foi de 0,07 µg/mℓ em 3,75 h e o tempo de permanência de 15,15 h, com biodisponibilidade sistêmica de 27,1%.

O albendazol é lentamente absorvido no rúmen, e no fígado a fração 5-propiltiol é rapidamente oxidada em sulfóxido (ABZ.SO) e sulfona ($ABZ.SO_2$). Muito pouco do medicamento não biotransformado é encontrado no plasma. O nível máximo de sulfóxido é observado no plasma e no fluido abomasal em 12 e 20 h, respectivamente, e logo após, é detectado o nível máximo de sulfona. Em bovinos o pico de concentração máxima de seus metabólitos é menor e a eliminação mais rápida do que nos ovinos, o que possivelmente justifica a maior ação fasciolicida do composto para os ovinos. Aproximadamente 40% da dose são excretados na urina em 48 h. Altos níveis do composto foram encontrados no leite dentro de 24 h após tratamento.

O nível plasmático máximo do oxibendazol ocorre em 6 h após a dosificação e cerca de 40% do medicamento são excretados na urina, durante 9 dias.

Na biotransformação do parbendazol ocorre, principalmente, a oxidação do grupo butílico do anel benzênico em ácido carboxílico, originando seus metabólitos ativos. O nível plasmático máximo é observado em 6 h, em ovinos, e 10 a 20% da dose são eliminados pela urina em 24 h. A concentração do medicamento é mínima após o sexto dia do tratamento.

Em relação aos pró-benzimidazóis, o febantel, após a absorção intestinal, é biotransformado no fígado para fembendazol e seus metabólitos (oxfendazol e sulfona). O fembendazol, originado do febantel, atinge níveis plasmáticos mais elevados, porém no mesmo tempo da administração do fembendazol *per se*. A dose do febantel não absorvida pode ter alguma ação anti-helmíntica. Aproximadamente 60 a 70% do medicamento são excretados nas fezes e 15 a 20% na urina em 3 dias.

A cinética dos benzimidazóis difere entre as espécies animais. A passagem lenta do medicamento no ceco de equinos e no rúmen de bovinos, caprinos e ovinos aumenta sua atividade, em decorrência da sua maior permanência no sistema digestório. Nos caprinos, os benzimidazóis são biotransformados de forma mais rápida que nos ovinos e provavelmente por este motivo sua disponibilidade sistêmica é menor.

A maioria dos benzimidazóis deixa resíduos nos tecidos e órgãos, podendo persistir por um longo período (Quadro 44.1). Embora os resíduos dos benzimidazóis sejam detectados no leite, o tempo de eliminação do medicamento é relativamente rápido.

Os limites máximos de resíduos de fembendazol e oxfendazol nos mamíferos são estimados em 0,05 mg/kg no tecido adiposo, músculo e rim e em 0,5 mg/kg no fígado.

Efeitos tóxicos

Nas doses terapêuticas, benzimidazóis apresentam boa tolerabilidade e apresentam alta margem de segurança (Quadro 44.1), que é explicada por sua baixa solubilidade e por sua maior afinidade de ligação com a tubulina do parasito do que com a do hospedeiro. Os principais efeitos tóxicos estão relacionados com a teratogenicidade. Parbendazol, cambendazol, albendazol, oxfendazol, febantel e o netobimim são considerados compostos que causam malformações no animal. Os ovinos parecem ser mais sensíveis a estes efeitos que os bovinos. Nos pequenos animais, raramente se observa a ocorrência de distúrbios gastrintestinais e hepáticos.

Posologia, formulação e administração

Os benzimidazóis encontram-se disponíveis nas formas de suspensão, solução, grânulo, tablete, pasta e *pellets*. A via de administração destes medicamentos é a oral, no entanto, alguns benzimidazóis podem ser administrados pelas vias intrarruminal, intramuscular ou subcutânea. O tratamento de ruminantes e equinos pode ser efetivo com a administração de uma única dose dos benzimidazóis, enquanto doses repetidas do medicamento são necessárias para suínos, cães e gatos. A posologia e a via de administração destes

medicamentos são apresentadas no Quadro 44.2.

AVERMECTINAS E MILBEMICINAS

Os derivados macrocíclicos da lactona, as avermectinas e as milbemicinas, foram utilizados como anti-helmínticos a partir da década de 1980. São classificados em semissintéticos (ivermectina e moxidectina) e biossintéticos (doramectina).

As avermectinas, produtos de fermentação natural do actinomiceto *Streptomyces avermitilis*, encontrado nos solos, são altamente lipofílicos, pouco solúveis em água, mas facilmente solúveis em solventes orgânicos. Têm apresentado efeito nas funções biológicas e na sobrevivência de parasitos e também de organismos terrestres e aquáticos não alvos. Além da atividade anti-helmíntica, as lactonas macrocíclicas são potentes produtos ectoparasiticidas.

A fermentação do fungo *Streptomyces* gera uma série de compostos similares classificados como "A" e "B", dependendo da presença dos grupos metoxi (avermectina A) ou hidróxido (avermectina B), no carbono 5 (C-5). Estes compostos "A" e "B" podem ter uma ligação dupla entre o C-22 e C-23 (A_1 e B_1) ou uma ligação simples e um substituinte hidróxido no C-23 (A_2 e B_2). São classificados ainda em "a" e "b" quando apresentam no C-25 o grupo butil (A_{1a}, A_{2a}, B_{1a} e B_{2a}) ou isopropil (A_{1b}, A_{2b}, B_{1b} e B_{2b}). Das oito avermectinas resultantes do processo de fermentação, quatro, designadas como A_{1a}, A_{2a}, B_{1a} e B_{2a}, são obtidas em maiores quantidades. Os componentes "b" não representam mais do que 20% da mistura total.

A avermectina B_1 é conhecida como abamectina, composta por menos de 80% de avermectina B_{1a} (5-0-dimetil avermectina A_{1a}) e mais de 20% de avermectina B_{1b} (5-0-dimetil-25-di-(1-metilpropil)-25-(1-metiletil) avermectina A_{1a}). Estes dois componentes, B_{1a} and B_{1b}, têm propriedades biológicas e toxicológicas similares.

A hidrogenação da avermectina B_1 nas ligações duplas entre C-22 e C-23 produz a 22,23 di-hidroavermectina B_1, conhecida como ivermectina. Um grupo ciclo-hexílico na posição C-25 do anel lactônico central origina a doramectina.

A selamectina foi produzida por modificação semissintética da doramectina, é um monossacarídeo-C13-oxima-C5, apresentando um grupo ciclo-hexílico na posição C-25 do anel lactônico central e uma ligação simples entre C-22 e C-23.

A eprinomectina foi sintetizada usando o produto de fermentação avermectina B_1, sendo uma mistura dos compostos B_{1a} (≥ 90%) e B_{1b} (≤ 10%).

As milbemicinas diferem das avermectinas pela ausência de um grupo dissacarídeo no C-13 do anel lactônico. A moxidectina é derivada do produto de fermentação do *Streptomyces cyaneogriseus* subespécie *noncyanogenus* conhecido como nemadectina, diferindo deste por apresentar um substituinte metoxima no C-23. A milbemicina A_3/A_4 5-oxima é um produto semissintético originado do *S. hygroscopicus* subespécie *aureolacrimosus*, que consiste em uma mistura de 80% (A_3: metil no C-25) e 20% (A_4: etil no C-25).

Nomes genéricos e químicos das avermectinas

Também conhecidas como:

- **Ivermectina**: 22,23-di-hidroavermectina B_{1a} (> 80%) e 22,23-di-hidroavermectina B_{1b} (< 20%)
- **Abamectina**: avermectina B_{1a} (> 80%) e avermectina B_{1b} (< 20%)
- **Doramectina**: 25-ciclo-hexil-5-0-dimetil-25-de(1-metilpropil)avermectina A_{1a}
- **Eprinomectina**: 4″-epi-acetilamino-4″-deoxi-avermectina B_1
- **Selamectina**: 25-ciclo-hexil-25-de(1-metilpropil)-5-deoxi-22,23-di-hidro-5-(hidroximino)-avermectina $B_{1.}$

Nomes genéricos e químicos das milbemicinas

Também conhecidas como:

- **Milbemicina**: milbemicina A_4 (80%) e milbemicina A_3 (20%) – 5-O-demetil-28-deoxi-6,28-epoxi-25-(1-

metiletil)-(6R,25R)

- **Moxidectina**: (6R, 23E, 25S) – 5-O-demetil-28-deoxi-25- [(1E) – 1,3-dimetil-1-butenil] – (metoximino) milbemicin 6,28-epoxi-23-B.

Espectro anti-helmíntico

A ivermectina apresenta atividade nos estágios adultos e imaturos em desenvolvimento e inibido de nematódeos gastrintestinais e pulmonares de ruminantes, equinos, suínos, e em microfilárias de *D. immitis* em cães (Quadro 44.2). O uso de doses mais elevadas de ivermectina no controle de nematódeos intestinais, como, por exemplo, a *Cooperia* e o *Nematodirus*, tem sido descrito, e possivelmente é atribuído a menor sensibilidade destes parasitos ao medicamento ou a menor concentração do produto no seu local de ação.

A abamectina é eficaz no controle de infecções por nematódeos de bovinos e suínos, a eprinomectina é recomendada para ruminantes, sendo eficaz contra formas adultas e imaturas de *Nematodirus helvetianus*, enquanto a doramectina é utilizada apenas em bovinos. A moxidectina, além de atuar em parasitos de bovinos, age também em nematódeos de equinos.

A milbemicina atua contra nematódeos gastrintestinais e em microfilárias de *D. immitis* em cães.

A selamectina é um endectocida para cães e gatos, com espectro de ação sobre nematódeos gastrintestinais e *D. immitis* (microfilárias e adultos). A milbemicina atua nos nematódeos gastrintestinais e em microfilárias de *D. immitis* em cães.

As lactonas macrocíclicas não apresentam atividade sobre cestódios e trematódeos. A ausência de sinapses GABAérgicas periféricas ou de receptores com alta afinidade pode explicar por que estes helmintos não são sensíveis às avermectinas e à milbemicina.

Resistência. Populações dos gêneros *Haemonchus, Ostertagia* e *Trichostrongylus* resistentes a ivermectina e moxidectina já foram descritas nas espécies ovina e caprina. Em bovinos, foi relatada a resistência dos gêneros *Cooperia* e *Trichostrongylus* a ivermectina, doramectina e a moxidectina. Os mecanismos pelos quais os parasitos desenvolvem resistência frente à exposição às lactonas macrocíclicas parecem estar associados a polimorfismos específicos nos receptores-alvo das lactonas, entretanto ainda não existem mutações identificadas que possam explicar os fenótipos resistentes às lactonas macrocíclicas observados em muitos isolados de campo. Alguns estudos apontam para alterações de conformação dos canais de cloro (mutações em genes ligados às subunidades constituintes dos canais iônicos ativados por glutamato – canais GluCl) e diminuição da permeabilidade da cutícula dos nematoides resistentes às lactonas (mutações nos genes *Dyf,* responsáveis pela captação cuticular do medicamento) como sendo alguns dos mecanismos para evasão dos parasitos aos efeitos desta classe de medicamentos.

Além disto, a expressão da proteína de membrana conhecida como glicoproteína-P (P-gp) também está sendo bastante estudada pela sua possível relação com a resistência aos diversos anti-helmínticos, principalmente as lactonas macrocíclicas. A P-gp atua como uma bomba de efluxo em diversos tipos celulares e está envolvida na regulação da concentração de anti-helmínticos dentro das células. Assim, a P-gp pode diminuir a exposição do alvo ao medicamento; isto pode ser a base para favorecer o desenvolvimento de resistência não só para as lactonas macrocíclicas, mas também para outros anti-helmínticos (resistência múltipla). Nas cepas de *H. contortus* resistentes a ivermectina e moxidectina, observou-se a ligação destes medicamentos a P-gp, permitindo maior efluxo destes produtos e, consequentemente, diminuição da sua concentração no interior das células do sistema nervoso do parasito. Em *C. elegans* perdas na função de P-gps resultaram em um significativo aumento da sensibilidade à ivermectina, revelando que todas as P-gps dessa espécie interagem com as lactonas macrocíclicas.

Atualmente, tem-se descrito a reversão da resistência às lactonas macrocíclicas, com a utilização de moduladores de resistência associados aos anti-helmínticos. A competição, destes moduladores, pelos locais de ligação da P-gp, inibe o efluxo do medicamento para fora da célula, devolvendo sua toxicidade. O verapamil, por exemplo, liga-se a P-gp antes de ivermectina e moxidectina, sendo, primeiramente, eliminado da célula, permitindo que as lactonas macrocíclicas permaneçam por maior tempo no seu interior e assim restabelecendo a sensibilidade dos parasitos ao medicamento.

Modo de ação

Sobre os mecanismos pelo quais as avermectinas e milbemicinas penetram nos parasitos supõe-se que a absorção transcuticular seja a mais importante para os nematódeos gastrintestinais, enquanto nos parasitos hematófagos (nematódeos e artrópodes), a via oral tem relevante contribuição para absorção destes medicamentos. As lactonas macrocíclicas potencializam a ação inibidora neuronal no cordão nervoso ventral dos parasitos. Estes medicamentos atuam como agonista de alta afinidade sobre a subunidade α de canais iônicos seletivos ao cloro presentes no parasito. Nos invertebrados, o ligante destes canais iônicos é o glutamato, sendo os receptores denominados GluCl. Os receptores estão localizados em células musculares somáticas, especialmente, da bomba faríngea e do útero e nos seus respectivos neurônios. Quando o medicamento se une a estes receptores, o canal de cloro é aberto, aumentando a condução intracelular do neurotransmissor. Com isso ocorre hiperpolarização da membrana do neurônio resultando em uma paralisia motora do tipo flácida e consequente eliminação do parasito. Nos nematódeos, a interferência na transmissão dos impulsos nervosos ocorre entre células nervosas, enquanto nos artrópodes isto acontece entre células nervosas e musculares. Nos invertebrados, os sítios de ligação para as avermectinas estão localizados no tecido periférico, enquanto nos mamíferos estes sítios estão confinados no sistema nervoso central. Os compostos desta classe podem também interagir com canais iônicos mediados por outros neurotransmissores, ligando-se aos receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) e da glicina. Esta ativação, no entanto, requer concentrações da lactona muito maiores do que é necessário para os receptores dos canais GluCl e, por este motivo, este último é considerado o alvo principal para esta classe de anti-helmíntico.

Farmacocinética

As avermectinas e milbemicinas são compostos lipofílicos praticamente insolúveis em água, mas que podem ser dissolvidos em vários solventes orgânicos como clorofórmio, acetona, dimetil sulfóxido, ciclo-hexano e dimetilformamina. Sua distribuição, no organismo animal, ocorre em virtude da ligação a lipoproteínas na circulação sanguínea. A baixa hidrossolubilidade e a elevada lipossolubilidade favorecem a sua deposição no local de aplicação subcutânea (SC), o que prolonga o tempo de permanência do medicamento no organismo animal. Estes compostos são também absorvidos pelo sistema gastrintestinal, quando administrados por via oral ou através da pele. Concentrações elevadas dos medicamentos são observadas no pulmão e na pele. As concentrações nos fluidos orgânicos são mantidas por longos períodos, não sendo recomendadas para uso em fêmeas em lactação, com exceção da eprinomectina. Parâmetros farmacocinéticos de ivermectina, moxidectina e doramectina, obtidos após administração SC de 200 µg/kg em bovinos, são registrados no Quadro 44.4. A excreção destes medicamentos ocorre em maior parte através das fezes, como composto original, e em menor proporção na urina (aproximadamente 2%) e no leite. O período de carência para consumo da carne é relativamente longo (Quadro 44.1). Resíduos totais e meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) da ivermectina (0,3 mg/kg), da moxidectina e da doramectina (0,2 mg/kg) em tecidos de bovinos, após administração SC, são registrados no Quadro 44.5. Estudos em homem, cão e cervo mostraram que a farmacocinética da ivermectina é dose-dependente, com concentrações plasmáticas aumentando linearmente com a elevação da dose. Este fato, porém, não foi observado nos estudos realizados com a moxidectina, cujo pico de concentração plasmática, após administração de três doses diferentes, não foi linear.

A ivermectina é biotransformada no fígado, resultando em três metabólitos, sendo o mais importante o 24-hidroximetil-di-hidroavermectina B_{1a}. Contudo, o composto na forma inalterada é o principal resíduo encontrado nos tecidos hepático e adiposo, alcançando um percentual de 60% em bovinos, 48% em ovinos e 71% em roedores. A farmacocinética deste medicamento foi estudada em ovinos, após administração intravenosa, intra-abomasal e intrarruminal. Na aplicação intravenosa, o medicamento foi eliminado lentamente, com a meia-vida plasmática de 172 h. A concentração plasmática máxima ocorreu em 4,4 h após administração intra-abomasal, sendo sua biodisponibilidade próxima de 100%. No rúmen, a ivermectina é degradada por microrganismos em metabólitos menos ativos, sendo o nível plasmático máximo observado em 23,5 h e sua biodisponibilidade reduzida entre 29 e 75%. Em bovinos, a meia-vida plásmatica situa-se entre 2,7 a 3 dias e a meia-vida de eliminação é de 4 a 5 dias no tecido hepático e 6 a 7 dias no adiposo. O medicamento persiste por um longo período nos tecidos, especialmente hepático e adiposo (Quadro 44.5). Pouca quantidade do medicamento é detectada nos músculos e rins.

QUADRO 44.4 Parâmetros farmacocinéticos da ivermectina, da moxidectina e da doramectina obtidos em bovinos, após administração subcutânea de 200 µg/kg.

Parâmetros farmacocinéticos	Ivermectina	Moxidectina	Doramectina
Meia-vida de absorção (h)	$39,2 \pm 22,3^{a}$	$1,32 \pm 0,36^{c}$	$56,4 \pm 18,2$
Concentração plasmática máxima (ng/mℓ)	$42,8 \pm 3,83$	$39,4 \pm 3,40$	$37,5 \pm 3,89$
Tempo de concentração plasmática máxima (dias)	$4,00 \pm 0,94^{a}$	$0,32 \pm 0,00^{c}$	$6,00 \pm 1,35$
Área sob a curva de concentração sérica (ng·d/mℓ)	$459 \pm 47,4^{a,b}$	$217 \pm 15,6^{c}$	$627 \pm 31,5$

As médias dos parâmetros cinéticos da ivermectina foram estatisticamente diferentes das obtidas para moxidectina (a) e doramectina (b) $P < 0,05$. As médias dos parâmetros cinéticos da moxidectina foram estatisticamente diferentes das obtidas para doramectina (c) $P < 0,05$. Fonte: Lanusse *et al*., 1997.

QUADRO 44.5 Resíduos totais e meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) da ivermectina (0,3 mg/kg), da moxidectina (0,2 mg/kg) e da doramectina (0,2 mg/kg) em tecidos de bovinos, após administração subcutânea.

	$t_{1/2}$ (dias)		Resíduos (p.p.b.) em 7, 14 e 28 dias								
			Fígado			Músculo			Gordura		
Medicamentos	Fígado	Gordura	7	14	28	7	14	28	7	14	28
Ivermectina	4,7	4,3	782	55	11	23	2	0	270	83	29
Moxidectina	9 a 12	12 a 15	109	77	31	21	10	4	898	636	275
Doramectina				88	25		13	< 4		288	94

Adaptado McKellar e Benchaoui (1996).

A excreção de ivermectina ocorre nas fezes (aproximadamente 98%), na urina e no leite. Após administração subcutânea, 4% e 5% da dose administrada são excretados no leite de ovelhas e vacas, respectivamente. Em vacas, resíduos no leite são detectados até o 35º dia do tratamento e no 28º pode-se observar concentração de resíduos de ivermectina de 23,1 ng/mℓ e 51,9 ng/mℓ após aplicações injetável e *pour-on*, respectivamente. A ivermectina, quando aplicada por via percutânea, exige uma dose mais elevada de 500 µg/kg, devido a menor absorção do composto através da pele. A farmacocinética da ivermectina difere entre as várias espécies animais; o volume de distribuição do medicamento foi maior em ovinos do que em bovinos, entretanto, a meia-vida de eliminação foi similar, 2,8 dias em bovinos e 2,7 dias em ovinos, após administração intravenosa. Os caprinos têm a capacidade de biotransformar este composto muito mais rapidamente que os ovinos. Em caprinos, ocorreu concentração plasmática máxima de ivermectina no segundo dia após tratamento com 0,2 mg/kg. Concentrações residuais baixas, 0,05 e 0,18 ng/mℓ após administração oral e subcutânea, respectivamente, foram detectadas no 17º dia. Nos tecidos, exceto na pele, pelos e tecido adiposo subcutâneo, a concentração do medicamento, similar à observada no plasma, foi maior quando administrada pela via subcutânea. Em suínos, a concentração plasmática máxima ocorre no terceiro dia após a administração de 0,3 mg/kg de ivermectina, sendo de 28 dias a persistência no plasma. Nos monogástricos, a meia-vida de eliminação foi menor em relação aos ruminantes, sendo de 0,5 dia em suínos, com o produto adicionado na ração, e 1,8 dia em cães. A farmacocinética difere também em relação ao sexo; a meia-vida de absorção da ivermectina em novilhos e novilhas foi de 3,9 ± 0,18 e 4,73 ± 0,43 dias, respectivamente, porém não houve influência do sexo sobre a meia-vida de eliminação deste medicamento.

A abamectina é também um composto derivado do *S. avermetilis.* A biotransformação ocorre no rúmen e a maior concentração no plasma é observada aproximadamente em 24 h após o tratamento. A maior parte da

dose (aproximadamente 98%) é excretada, na sua forma original, nas fezes.

A doramectina é um produto biossintético, derivado por síntese mutacional, do *S. avermetilis.* É pouco solúvel em água e, quando administrada pela via intravenosa, apresenta meia-vida plasmática de aproximadamente 89 h. Entretanto, as concentrações no plasma são detectadas até 30 dias após a dosificação. Após a administração subcutânea, sua atividade sobre *Cooperia oncophora* e *O. ostertagi* persiste por 8 e 12 dias, respectivamente. Cerca de 90% da doramectina são excretados nas fezes. A farmacocinética da doramectina difere em relação ao sexo: a meia-vida de absorção em novilhos e novilhas foi de 4,98 ± 0,49 e 5,79 ± 0,51 dias, respectivamente, porém não houve influência do sexo sobre a meia-vida de eliminação deste medicamento.

Com a eprinomectina, administrada nos bovinos na dose de 0,5 mg/kg, o pico de concentração plasmática foi de 43,76 ng/mℓ no 2,02 dias e a média do tempo de permanência nos tecidos foi de 4,16 dias. É minimamente biotransformada e o principal resíduo, no fígado e plasma, é o composto B_{1a}. A quantidade de medicamento no leite foi de 0,109% ± 0,038 da dose total administrada, detectada até 15 dias, o que permite seu uso em animais em lactação. Em caprinos, o pico de concentração plasmática da epinomectrina foi de 5,60 ng/mℓ nos 2,55 dias, após aplicação tópica de 0,5 mg/kg. A área sob a curva de concentração sérica foi de 72,31 ± 1,15 ng/dia/mℓ e a média do tempo de permanência nos tecidos foi de 9,42 ± 0,43 dias. A disponibilidade sistêmica da eprinomectina em caprinos foi menor do que em bovinos, sugerindo-se que a dose de 0,5 mg/kg possa ser menos efetiva para caprinos.

A selamectina, quando administrada topicamente em dose única de 4 mg/kg (quatro vezes a dose comercial mínima), nos cães, tem concentração plasmática máxima após 72 h do tratamento e área sob a curva de concentração sérica foram, respectivamente, 86,5 ± 34,0 ng/mℓ e 15.229 ± 4.078 (ng/mℓ) × h, enquanto nos gatos estas variáveis foram de 5.513 ± 2.173 ng/mℓ após de 15 h do tratamento e 743.349 ± 443.430 (ng/mℓ) × h. Não houve diferença significativa nestes parâmetros entre os sexos. A média da disponibilidade sistêmica, com aplicação tópica, em cães é de 4% (3 a 7%) e em gatos de 74% (41 a 127%). A selamectina distribui-se por toda a pele dos animais, localizando-se, principalmente, na glândula sebácea e na lâmina basal do epitélio. Este composto é excretado integralmente nas fezes.

A moxidectina é um composto altamente solúvel em lipídios (100 vezes mais do que a ivermectina), derivado semissintético do *Streptomyces cyaneogriseus* subespécie *noncyanogenus*. A biotransformação ocorre no fígado, e o composto na forma inalterada é o principal resíduo encontrado na gordura e no leite, em bovinos, ovinos e equinos, sendo identificados apenas dois metabólitos (2%), o C-29 hidroximetil e o C-14 hidroximetil, na gordura e no leite. A moxidectina é excretada primariamente nas fezes. O pico de concentração plasmática é de aproximadamente 24 h. Após a administração 200 µg/kg pelas vias oral e subcutânea, o pico plásmatico foi de 6,5 ng/mℓ e 75 ng/mℓ, respectivamente. O tempo de permanência da moxidectina nos tecidos foi também mais prolongado quando aplicada pela via subcutânea. A meia-vida de eliminação no tecido adiposo foi maior do que a ivermectina, entre 12 e 15 dias. A maior parte do composto é excretada nas fezes e 2 dias após tratamento 26% do composto original são eliminados por esta via.

A disponibilidade sistêmica da moxidectina em bovinos Holandês e Aberdeen Angus tratados com a formulação *pour-on* de 500 µg/kg foi marcadamente menor quando comparada com dose de 200 µg/kg pela via subcutânea. Este medicamento, na dose de 500 µg/kg, foi detectado no plasma entre duas horas a 35 dias após o tratamento em ambas as raças, porém menor absorção e atraso no tempo do pico de concentração plasmática foram observados no Aberdeen Angus. A menor disponibilidade sistêmica, expressa como a área sob a curva de concentração sérica e a concentração plasmática máxima, ocorreu também no Aberdeen Angus, embora a meia-vida de eliminação tenha sido similar entre as raças.

Os parâmetros farmacocinéticos da milbemicina A_3A_4 5-oxima (mistura de > 80% A_4 e < 20% A_3) obtidos em cães Beagle com aproximadamente 11 kg e gatos com 2,9 a 4,8 kg são registrados no Quadro 44.3. Em gatos, os valores da área sob a curva de concentração sérica e a concentração plasmática máxima são inferiores e altamente variáveis quando comparados com cães, indicando menor biodisponibilidade do medicamento.

Efeitos tóxicos

As lactonas macrocíclicas, nas doses recomendadas, apresentam uma considerável margem de segurança para

os mamíferos (Quadro 44.1). A atividade seletiva pode ser atribuída ao fato de que nos mamíferos, os canais iônicos mediados pelo GABA só estão presentes no cérebro e as macrolactonas não atravessam a barreira hematencefálica, para atuarem no sistema nervoso central (SNC), em situações normais; além disso, os nervos e as células musculares dos mamíferos não apresentam canais de cloro controlados por glutamato. No entanto, os cães dolicocefálicos, como os das raças Collie, Shetland Sheepdogs, Old English Sheepdog e Australian Sheepdog, quando tratados com lactonas macrocíclicas, podem manifestar sinais de intoxicação como convulsão, depressão, tremores, ataxia, vômitos, letargia, salivação e midríase, resultando, muitas vezes, na morte destes animais. Os gatos também podem apresentar distúrbios neurológicos.

O mecanismo da neurotoxicidade em algumas raças de cães está associado à funcionalidade da glicoproteina-P (P-gp). A P-gp é uma proteína de membrana celular codificada pelo gene *MDR1* (resistência a múltiplas drogas), também chamado ATP-*binding cassete*, subfamília B, membro 1 (ABCB1). Estas proteínas atuam na absorção e excreção de medicamentos no intestino, fígado, rins, barreira hematencefálica e em diversos outros locais, ocorrendo diversos polimorfismos que afetam a distribuição do medicamento no sistema nervoso central. A mutação no gene ABCB1 foi identificada em cães, e esta gera uma transleitura de códon de parada prematura, resultando na transcrição de uma proteína truncada e também não funcional. Em cães homozigotos para a mutação, os efeitos neurológicos ocorrem com uma única dose (120 µg/kg) de ivermectina, enquanto os indivíduos heterozigotos (*MDR1* normal/mutado) e homozigotos para o alelo normal não são suscetíveis a neurotoxicidade por este produto. Os heterozigotos, no entanto, podem apresentar sinais de intoxicação com doses maiores de 120 µg/kg. Pouco se sabe sobre o papel da P-gp na barreira hematencefálica de gatos.

A única dose tópica de 60 mg/kg ou oral de 15 mg/kg de selamecitna pode causar neurotoxicidade em cães ABCB1 (mutado/mutado), mas não em ABCB1 homozigoto para o alelo normal. As doses de 0,5 a 0,99 mg/kg/mês de milbemicina são usadas na prevenção da dirofilariose. Apesar de segura para os cães ABCB1 mutados, a única dose oral, de 12,5 mg/kg pode ser tóxica, enquanto a moxidectina, na formulação oral, 3 mg/kg/mês, não é tóxica para qualquer dos genótipos ABCB1.

Em bezerros, a abamectina e a moxidectina apresentam margem de segurança restrita. Depressão, ataxia e inquietação podem ser observadas em bezerros com menos de 4 meses de idade. Um outro aspecto relevante é o efeito adverso da abamectina em organismos aquáticos devido a sua alta toxicidade, mesmo em baixas concentrações.

A doramectina causa despigmentação da pele no local da injeção. A administração parenteral de ivermectina em equino provoca reação no local da injeção, podendo estar relacionada com infecções por bactérias do gênero *Clostridium* spp.

Efeitos teratogênicos pelo uso da ivermectina, em doses maiores que a terapêutica, foram observados em roedores.

Posologia, formulação e administração

As lactonas macrocíclicas estão disponíveis em solução para aplicação subcutânea, intramuscular, transdérmica (*pour-on)* e oral. São também apresentadas em pasta e bólus para aplicação oral e intrarruminal, respectivamente (Quadro 44.1). Para suínos, existe uma formulação *premix* contendo 0,6% de ivermectina, que é estável por 3 meses. As doses usadas das avermectinas e milbemicinas estão descritas no Quadro 44.2.

CICLODEPSIPEPTÍDIOS

Os ciclodepsipeptídios são compostos que têm atividade anti-helmíntica. Entre eles se encontra o emodepsida, um derivado semissintético do ciclo-octadepsipeptídio PF 1022A, um metabólito secundário do fungo *Rosellinia* spp., que é encontrado nas folhas da planta *Camellia japonica*.

O emodepsida é um composto com eficácia sobre uma variedade de nematódeos de felinos, caninos, ruminantes, aves e roedores. É ativo contra populações de *H. contortus* resistentes a ivermectina e levamisol e de *Cooperia oncophora* resistente a ivermectina.

Nomes genérico e químico

Também conhecido como emodepsida – ciclo [(R)-lactoil-N-metil-L-leucil-(R)-3-(p-morfolinofenil)lactoil-N-metil-L-leucil-(R)-lactoil-N-metil-L-leucil-(R)-3- (p-morfolinofenil)lactoil-N-metil-L-leucil].

Espectro anti-helmíntico

Em gato, o emodepsida atua principalmente no controle de nematódeos adultos e imaturos (L4 e L3) de ascarídeos como *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina* e de ancilostomídeos *Ancylostoma tubaeforme*. Em cão é ativo contra *Trichuris vulpis, Toxocara canis, Toxascaris leonina, Uncinaria stenocephala, Ancylostoma caninum*.

Modo de ação

O emodepsida atua estimulando os receptores pré-sinápticos da latrofilina, localizados nas células musculares da faringe e do corpo dos nematódeos, induzindo a ativação da transdução do sinal, em cascata, via alfassubunidade da proteína G e fosfolipase C, causando um aumento intracelular dos níveis de cálcio e diacilglicerol (DAG), o que resulta em paralisia flácida e morte dos parasitos.

Como se trata de uma classe de compostos lançados há pouco tempo, ainda não há registro de resistência anti-helmíntica. Entretanto, vale chamar a atenção que medicamentos desse grupo ainda não foram lançados para pequenos ruminantes e equinos, nos quais os problemas de resistência geralmente surgem com maior rapidez.

Efeitos tóxicos

O emodepsida não pode ser aplicado em gatos com menos de 8 semanas de idade e em gatos com menos que 0,5 kg, como também não deve ser administrado sobre a pele lesionada ou pela via oral. O produto é de sabor desagradável e podem ocorrer salivação, tremores e vômito se os gatos acidentalmente lamberem o local da aplicação imediatamente após o tratamento ou quando usado em doses superiores. Ocasionalmente, os animais podem apresentar sensibilidade cutânea transitória, incluindo prurido, mas gatos com histórico de hipersensibilidade podem apresentar reações alérgicas cutâneas. Estudos toxicológicos indicaram tolerância de até 10 vezes à dose recomendada em gatos adultos e de até 5 vezes à dose recomendada em filhotes, sem evidência de efeitos adversos.

Posologia, formulação e administração

A dose mínima recomendada é de 3 mg de emodepsida por kg de peso corporal, disponíveis em solução para aplicação subcutânea, transdérmica (*pour-on*). Pode ser usado em animais idosos, em fêmeas em qualquer fase da gestação ou da lactação; em gatos a partir das 8 semanas de vida, desde que tenham o peso mínimo de 0,5 kg. A formulação em tablete indicada para cães é na dose de 1 mg/kg. As formulações para gato e cão estão associadas ao praziquantel.

DERIVADOS DE AMINOACETONITRILA

Uma nova classe de anti-helmíntico, os derivados de aminoacetonitrila (AADs), surgiu para o controle de nematoides gastrintestinais de ruminantes, incluindo aqueles resistentes a outros grupos químicos. O ingrediente ativo, o monepantel, é uma resposta ao crescente problema global de resistência de nematoides aos anti-helmínticos.

Espectro anti-helmíntico

O monepantel é eficaz em estágios imaturos e adultos de nematódeos gastrintestinais resistentes a benzimidazol, levamisol e lactonas macrocíclicas. Os derivados de aminoacetonitrila são eficazes para *H. contortus, Teladorsagia circumcincta, Trichostrongylus* spp., *Nematodirus* spp., *Chabertia ovina* e *Oesophagostomum venulosum* de ovinos e *Ostertagia ostertagi* e *C. oncophora* de bovinos. São ineficazes para cestódio, como *Moniezia expansa*.

Resistência. A resistência ao monepantel já foi diagnosticada em *Teladorsagia circumcincta* e *Trichostrongylus colubriformis* de caprinos na Nova Zelândia. Estudos com isolados de laboratório têm apontado para mutações no gene *Hco-mptl-1* de *H. contortus* com possível relação com a resistência ao monepantel nesta espécie e estuda-se a possibilidade de este gene, ou homólogos a ele, estar presente em outras espécies de parasitos.

Modo de ação

O monepantel age em um único receptor nicotínico (nAChR), recém-identificado, encontrado apenas em nematódeos. A proteína ACR-23 pertence ao grupo DEG-3 (degeneração de certos neurônios) de nAChR, uma subfamília específica de nematódeos (p. ex., *Caenorhabditis elegans*). O alvo do AAD é a subunidade ACR-23 deste receptor, agindo como agonistas diretos de ACR-23 dos canais iônicos, causando hipercontração e, como consequência, paralisia espástica do nematódeo. O mesmo tem sido demonstrado com Hco-MPTL-1 (Hc-acr-23 H), outra subunidade de nAChR, o alvo de AAD em *H. contortus*.

Farmacocinética

O perfil cinético de AAD 1470 é caracterizado por lenta depuração plasmática (0,11 ℓ/kg/h); o volume de distribuição aparente é muito alto, durante a fase terminal (Vd = 33 ℓ/kg) e no estado estacionário (Vss = 27 ℓ/kg). Um declínio rápido na concentração sanguínea (menor que 20 ng/mℓ) ocorre em 2 dias, decorrente da distribuição em compartimentos periféricos, principalmente a gordura, seguido por lenta eliminação, meia-vida terminal de 215 h. O produto apresenta boa biodisponibilidade (57%) quando administrado pela via oral. O período de carência é no máximo de 8 dias. Os limites máximos de resíduos de monepantel em tecidos de ovinos e caprinos são registrados no Quadro 44.6.

Efeitos tóxicos

O monepantel tem boa tolerabilidade por ovinos na dose de 50 mg/kg de peso. Em animais tratados com 125 mg/kg houve perda do apetite transitória. O medicamento tem margem de segurança alta (Quadro 44.1).

O produto tem ação biocida contra nematódeos gastrintestinais; para proteção ambiental deve-se evitar contaminação de qualquer sistema de abastecimento de água com o produto ou o uso das embalagens.

Posologia, formulação e administração

A dose para ovinos é de 1 mℓ/10 kg, equivalente para 2,5 mg de monepantel/kg de peso vivo. O medicamento encontra-se disponível na forma de solução, para administração por via oral.

QUADRO 44.6 Limites máximos de resíduos de monepantel em tecidos de ovinos e caprinos.

Substância farmacologicamente ativa	Resíduo marcador	Limite máximo de resíduos (mg/kg)		Tecidos-alvo
		Ovinos	Caprinos	
Monepantel	Monepantel-sulfona	0,7	0,7	Músculo
		7	7	Tecido adiposo
		5	5	Fígado
		2	2	Rim

Adaptado do Regulamento da Comissão Europeia, nº 478/2009.

MISCELÂNEA DE MEDICAMENTOS ANTINEMATÓDEOS

Piperazina | Dietilenodiamina

A piperazina apresenta atividade em ascaríase dos animais domésticos e oxiurose equina. Este medicamento interfere na atividade neuromuscular do parasito, por promover a abertura dos canais de cloro ligados ao receptor GABA localizados nas células musculares, resultando em uma paralisia flácida. Em doses altas, causa irritação na mucosa gástrica, provocando vômito e dor abdominal. Em bezerros, observam-se diarreia e timpanismo. Seu uso não é recomendado em animais com doença neurológica, disfunção renal ou hepática.

Melarsomina sódica

Os arsenicais foram inicialmente utilizados como inseticidas e acaricidas. O seu uso como anti-helmíntico é restrito ao tratamento de adultos de filarídeos, em especial, de *D. immitis*. O princípio ativo utilizado para esta finalidade é o cloridrato de melarsomina, mas sem comercialização no Brasil. O dicloridrato de melarsomina é utilizado na dose de 2,5 mg/kg, em duas aplicações no intervalo de 24 h, devendo ser aplicado somente pela via intramuscular profunda, nos músculos lombares, entre a 3ª e 5ª vértebras, uma vez que a aplicação subcutânea em tecido adiposo ou intermuscular poderá levar a um edema transitório. Estes medicamentos são hepatotóxicos e nefrotóxicos e os efeitos colaterais, quando usado em doses elevadas, caracterizam-se por presença de vômitos, salivação, letargia, taquicardia, taquipneia, dispneia, dor abdominal, anorexia e icterícia. Entre sete e 20 dias após o tratamento com melarsamina pode-se observar tromboembolismo pelo o acúmulo de adultos de *D. immitis* mortos no lobo caudal do pulmão. No local de aplicação da melarsamina observou-se reação edematosa em 30,6% dos casos. O dimercaprol pode ser usado como antídoto nas primeiras três horas do início do aparecimento dos sinais clínicos, contudo este medicamento pode reduzir a eficácia da melarsomina. A aplicação de glicocorticoide no local da injeção pode inibir a reação adversa decorrente do extravasamento dos medicamentos.

BIBLIOGRAFIA

Barragry, T. B. *Veterinary drug therapy*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1994, 1076 pp.

Barrère, V.; Alvarez, L.; Suarez, G.; Ceballos, L.; Moreno L.; Lanusse, C.; Prichard, R. Relationship between increased albendazole systemic exposure and changes in single nucleotide polymorphisms on the β-tubulin isotype 1 encoding gene in *Haemonchus contortus*. *Vet. Parasitol.*, v. 186, p. 344-349, 2012.

Brasil, B.S.A.F.; Nunes, R.L.; Bastianetto, E.; Drummond, M.G.; Carvalho, D.C.; Leite, R.C.; Molento, M.B.; Oliveira, D.A.A. Genetic diversity patterns of *Haemonchus placei* and *Haemonchus contortus* populations isolated from domestic ruminants in Brazil. *Int. J. Parasitol.*, v. 42, p. 469-479, 2012.

Geary, T.G.; Bourguinat, C.; Prichard, R.K. Evidence for macrocyclic lactone anthelmintic resistance in *Dirofilaria immitis*. *Top. Companion Anim. Med*. v. 26, p. 186-192, 2011.

Hennessey, D. R.; Ali, D. N.; Tramain, S. A. The partition and fate of soluble and digesta particulate associated oxfendazole and its metabolites in the gastrintestinal tract of sheep. *Int. J. Parasitol.*, v. 24, pp. 327-33, 1994.

Hsu, W.H. Antiparasitic agents. In: Ahrens, F.A. *Pharmacology*. Balltimore, Williams & Wilkins, 1996, 313 pp.

James, C. E.; Hudson, A. L.; Davey, M.W. Drug resistance mechanisms in helminths: is it survival of the fittest? *Trends Parasitol.*, v. 25, pp. 328-335, 2009.

Janssen, I.J.; Krücken, J.; Demeler, J.; von Samson-Himmelstjerna, G. *Caenorhabditis elegans*: modest increase of susceptibility to ivermectin in individual P-glycoprotein loss-of-function strains. *Exp. Parasitol.* v. 134, pp. 171-177, 2013.

Kaminsky, R.; Ducray P.; Jung, M.; Clover, R.; Rufener, L.; Bouvier, J.; Weber, S.S.; Wenger, A.; Wieland-Berghausen, S.; Goebel, T.; Gauvry, N.; Pautrat, F.; Skripsky, T.; Froelich, O.; Komoin-Oka, C.; Westlund, B; Sluder, A.; Maser, P. A new class of anthelmintics effective against drug-resistant nematodes. *Nature*, v. 452, pp. 176-181, 2008.

Kopp, S.R.; Kotze, A.C.; McCarthy, J.S.; Coleman, G.T. High-level pyrantel resistance in the hookworm *Ancylostoma caninum*. *Vet. Parasitol*. v. 143, p. 299-304, 2007.

Kotze, A.C.; Hunt, P.W.; Skuce, P. *et al*. Recent advances in candidate-gene and whole-genome approaches to the discovery of anthelmintic resistance markers and the description of drug/receptor interactions. *International J. Parasitol: Drugs and Drug Resistance*, v. 4, p. 164-184, 2014.

Lanusse, C. E.; Lifschitz, A.; Virkel, G.; Alvarez, L.; Sánchez, S.; Sutra, J. F.; Galtier, P.; Alvinerie, M. Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle. *J. Vet. Pharmacol. Therap. ,* v. 20, pp. 91-9, 1997.

Lanusse, C. E.; Prichard, R. K. Relations between pharmacological properties and clinical efficacy of ruminant anthelmintics.

Vet. Parasitol., v. 49, pp. 123-58, 1993.

Lynagh, T.; Lynch, J.W. Molecular mechanisms of Cys-loop ion channel receptor modulation by ivermectin. *Front. Mol. Neurosci*. V. 5, p. 60, 2012.

McCarthy, J.; Loukas, A.; Hotez, P. Quimioterapia das infecções por helmintos. In: Brunton L.B.; Chabner, B. A.; Knollmann, B. C. eds. *Goodman & Gilman*: *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 12 ed., McGraw Hill, pp. 1443-1461, 2012.

McKellar, Q.A.; Benchaoui, H.A. Avermectins and milbemycins. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* , v. 19, pp. 331-51, 1996.

Mealey, K.L. Canine ABCB1 and macrocyclic lactones: Heartworm prevention and pharmacogenetics. *Vet. Parasitol*., v. 158, pp. 215-222, 2008.

Puttachary, S.; Robertson, A.P.; Clark, C.L.; Martin, R.J. Levamisole and ryanodine receptors. II: an electrophysiological study in *Ascaris suum*. *Mol. Biochem. Parasitol*. v. 171, p. 8-16. 2010.

Riviere, J. E.; Papich, M. G. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. Wiley & Blackwell, 9 ed., 2009, 1500 pp.

Robertson, A. P.; Bjorn, H. E.; Martin, R. J. Pyrantel resistance alters nematode nicotinic acetylcholine receptor single-channel properties. *European. J. Pharmacol*., v. 394, pp. 1-8, 2000.

Rufener, L.; Maser, P.; Roditi, I.; Kaminsky, R. *Haemonchus contortus* acetylcholine receptors of the DEG-3 subfamily and their role in sensitivity to Monepantel. *PLos Pathogens*, v. 5, pp. 1-11, 2009.

Sallovitz, J.; Lifschitz, A.; Imperiale, F.; Pis, A.; Virkel G.; Lanusse, C. Breed differences on the plasma availability of moxidectin administered *pour-on* to calves. *Vet. J*., v. 164, pp. 47-53, 2002.

Santos, J.M.L.; Monteiro, J.P.; Ribeiro, W.L.C.; Macedo, I.T.F.; Camurça-Vasconcelos, A.L.F.; Vieira, L.S.; Bevilaqua, C.M.L. Identification and quantification of benzimidazole resistance polymorphisms in *Haemonchus contortus* isolated in the Northeastern of Brazil. *Vet. Parasitol.*, v. 199, p. 160-164, 2014.

Saunders, G.I.; Wasmuth, J.D.; Beech, R.; Laing, R.; Hunt, M.; Naghra, H.; Cotton, J.A.; Berriman, M.; Britton, C.; Gilleard, J.S. Characterization and comparative analysis of the complete *Haemonchus contortus* beta-tubulin gene family and implications for benzimidazole resistance in strongylid nematodes. *Int. J. Parasitol.*, v. 43, p. 465-475, 2013.

Scott, I.; Pomroy, W.E.; Kenyon, P.R.; Smith, G.; Adlington, B.; Moss, A. Lack of efficacy of monepantel against *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis*. *Vet. Parasitol*. v. 198, p. 166-171, 2013.

Silva, H. C. *Parâmetros farmacocinéticos e atividade endectocida de uma nova formulação contendo avermectinas, via tópica (pour-on), em bovinos*. 2008. 121 p. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Jaboticabal, 2008.

Simón, F.; Siles-Lucas, M.; Morchón, R.; González-Miguel, J.; Mellado, I.; Carretón, E.; Montoya-Alonso, J.A. Human and animal dirofilariasis: the emergence of a zoonotic mosaic. *Clin. Microbiol. Rev.* v. 25, p. 507-544, 2012.

45

Agentes Antiprotozoários

Antonio José Piantino Ferreira | Liliana D. C. Revolledo Pizarro

INTRODUÇÃO

Os protozoários são um grupo especial de parasitos unicelulares que pertencem ao reino Protista, sub-reino Protozoa, que podem reproduzir-se sexuada ou assexuadamente, e vivem livremente ou como parasitos do homem e dos animais. Eles têm distintas etapas no ciclo biológico, sendo o trofozoíto a forma mais ativa na qual se alimenta, se movimenta e exerce sua ação patogênica. Na fase de oocisto, que é a forma de resistência à dessecação, às mudanças de temperatura, pH, umidade, e outras, constitui também a etapa de transmissão (etapa infectante) e também de multiplicação. Finalmente o oocisto corresponde à etapa sexuada da reprodução; é característica somente em algumas espécies.

Existe uma grande variedade de protozoários que acometem os animais domésticos; alguns dos mais representativos são listados no Quadro 45.1. Dentre as doenças mais comuns, destacam-se as coccidioses nas criações de animais, especialmente de aves e coelhos, causando altos índices de morbidade e, em alguns momentos, surtos com alta mortalidade. Visando melhor entender a ação dos anticoccidianos no organismo animal, é apresentado, inicialmente, o ciclo biológico da eiméria, dando-se, a seguir, ênfase ao uso de medicamentos para o controle desta protozoose em aves. Discute-se também o emprego de medicamentos em outras protozooses de interesse em Medicina Veterinária.

Antiprotozoários são medicamentos utilizados no tratamento de infecções causadas por protozoários nos animais. A estratégia para a utilização desses agentes está dirigida à rápida proliferação dos estágios de desenvolvimento de parasitos unicelulares, e frequentemente o alvo é a síntese de ácido nucleico, a síntese de proteína ou vias metabólicas específicas do protozoário (como, por exemplo, metabolismo de folato). O modo de ação dos antiprotozoários mais comumente empregados em Medicina Veterinária é apresentado no Quadro 45.2.

ANTICOCCIDIANOS

Os anticoccidianos são medicamentos usados mundialmente para o tratamento da coccidiose, primariamente em criações intensivas e extensivas de animais e em sistemas orgânicos de criação. São utilizados em bovinos, ovinos e aves, dentre outras espécies. Os anticoccidianos podem ser categorizados como de ocorrência natural, como os ionóforos (monensina, narasina, lasalocida, salinomicina e maduramicina), ou como sintéticos (halofuginona, robenidina, diclazurila e nicarbazina).

No controle das eimérias as boas práticas de manejo têm um papel importante, limitando a esporulação dos oocistos, e medidas complementares, como a restrição de acesso às fezes, a manutenção da qualidade da cama, o controle da temperatura, a ventilação, os níveis de umidade e a limpeza entre a introdução dos lotes de animais, constituem procedimentos indispensáveis. Porém, estes procedimentos não são eficazes sem a

utilização de agentes anticoccidianos que são necessários para a sustentabilidade da maioria dos sistemas de produção. Apesar de se reconhecer a existência da resistência aos anticoccidianos, estes medicamentos continuam sendo eficazes porque suprimem o crescimento do parasito suficientemente para permitir que as aves desenvolvam imunidade natural. A velocidade com a qual a resistência pode aparecer, combinada com restrições regulatórias relacionadas como resíduos de muitos produtos nos alimentos, tem desencorajado o desenvolvimento de novas moléculas. Dentro desta perspectiva, surge como alternativa para o controle da coccidiose a vacinação (ver adiante), a qual é efetivamente utilizada para proteger poedeiras e reprodutores e, menos frequentemente, frangos de corte.

QUADRO 45.1 Espécies representativas de protozoários patogênicos importantes nos animais.

Grupo	Gênero	Hospedeiro	Local de preferência da infecção
Amebas	*Entamoeba*	Mamíferos	Intestino
	Iodamoeba	Suínos	Intestino
Esporozoários	*Babesia*	Bovinos	Células sanguíneas
	Crypstosporidium	Mamíferos	Intestino
	Eimeria	Bovinos, suínos, aves, coelhos e felinos	Intestino
	Isospora	Caninos	Intestino
	Leucoytozoon	Aves	Baço, pulmões, sangue
	Plasmodium	Muitas espécies animais	Sangue, fígado
	Sarcocystis	Mamíferos e aves	Músculo
	Theileria	Bovinos, ovinos e caprinos	Células sanguíneas
	Toxoplasma	Felinos	Intestino
Ciliados	*Balantidium*	Suínos	Intestino
Flagelados	*Giardia*	Mamíferos	Intestino
	Histomonas	Aves	Intestino
	Leishmania	Caninos, felinos, ovinos, cavalos e ovinos	Baço, medula óssea, mucosas
	Trichomonas	Cavalos e bovinos	Sistema genital
	Trypanosoma	Maioria dos animais	Sangue

Adaptado de Prescott *et al.*, 2004.

QUADRO 45.2 Mecanismo de ação dos agentes antiprotozoários mais comumente empregados em Medicina Veterinária.

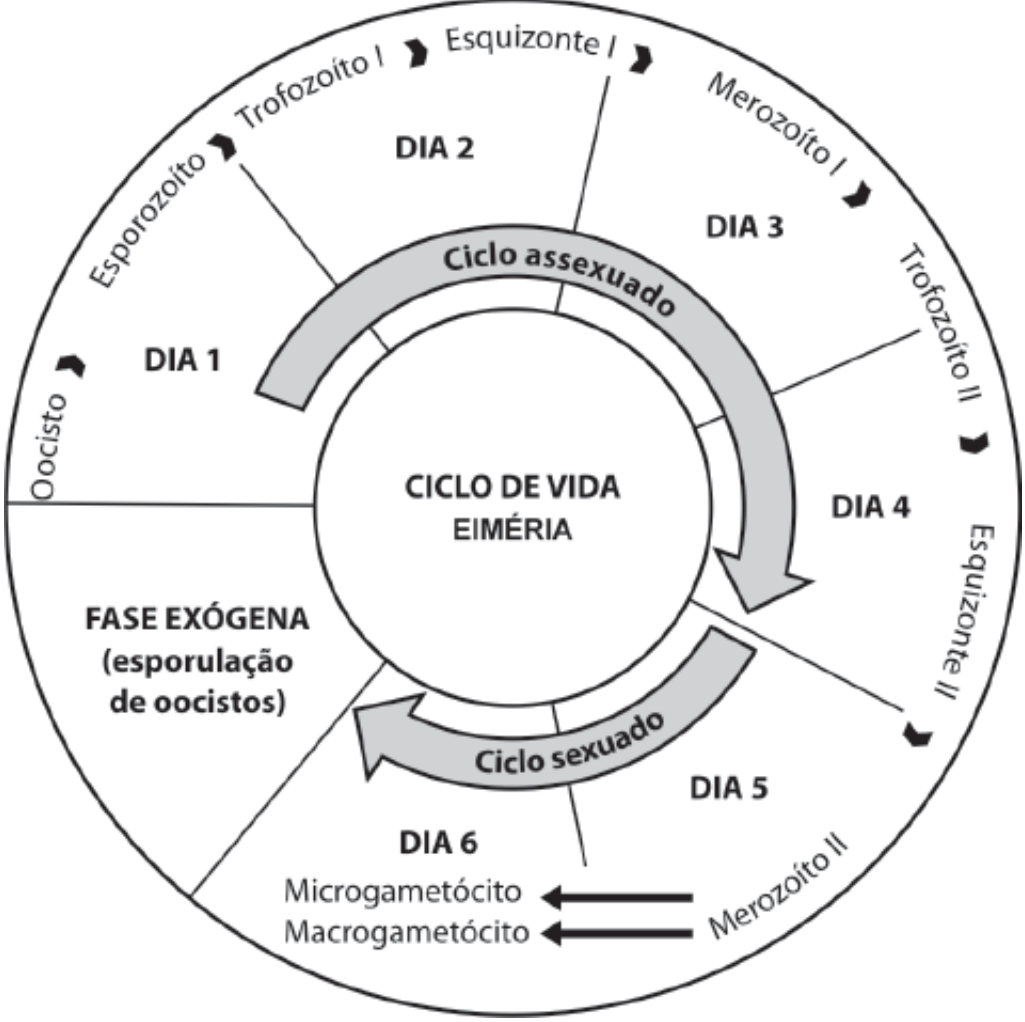
Classe farmacológica	Exemplo	Mecanismo de ação	Parasito
Antagonistas do ácido fólico	Sulfas, pirimetamina, trimetroprima	Inibe di-hidropteroato sintetase e di-hidrofolato redutase (os parasitos são incapazes de usar folato exógeno)	*Toxoplasma, Cyclospora*

Ionóforos	Lasalocida, monensina	Atua no transporte de íons através da membrana mitocondrial	*Eimeria*
Nitroimidazóis	Metronidazol	Quebra a síntese de DNA	*Giardia, Trichomonas*
Macrolídios	Azitromicina	Bloqueia a síntese de peptídios no ribossomo	*Crystopsporidium, Pneumocystis, Toxoplasma*
Inibidores da síntese de DNA	Alopurinol	Inibe enzimas na via das purinas	*Leishmania*
Diamidinas aromáticas	Imidocarbe, pentamidina	Inibição da topoisomerase II	*Trypanosoma, Leishmania*

Ciclo biológico da eiméria

O ciclo biológico das diferentes espécies de eiméria é muito semelhante, variando no período pré-patente, número e tamanho dos estágios endógenos (Figura 45.1). O ciclo evolutivo mais estudado e conhecido é o da *Eimeria tenella,* e por isso será usado como referência para a compreensão do ciclo das diferentes espécies de eiméria de interesse na avicultura industrial, com exceção das eimérias do gênero *Isospora,* que apresentam um ciclo extraintestinal, parasitando o fígado de algumas espécies de aves silvestres e coelhos. É importante conhecer o ciclo biológico destes protozoários para planejar os programas de controle desta doença. A coccidiose é uma doença relacionada com os animais de produção submetidos ao confinamento, como aves, suínos e coelhos, sendo os frangos de corte e as reprodutoras mais suscetíveis aos surtos de coccidiose, devido ao sistema intensivo de criação em que estas aves se encontram.

O ciclo biológico das eimérias compõe-se de 2 ciclos assexuados, que se iniciam com a ingestão de oocistos esporulados. A ação mecânica da moela, a atividade enzimática do proventrículo e do intestino, a ação dos sais biliares e a temperatura corporal facilitam o rompimento dos oocistos e a liberação dos esporozoítos, que penetram rapidamente nas células intestinais, iniciando o 1º estágio do ciclo assexuado. Os esporozoítos desenvolvem-se no citoplasma transformando-se em esquizontes de 1ª geração. Após algumas horas, há liberação de centenas de merozoítos de 1ª geração no lúmen intestinal, infectando novas células e produzindo uma nova população de merozoítos de 1ª geração. Este ciclo repete-se 3 a 4 vezes. Nesta fase inicial do ciclo, pode haver a ação de alguns medicamentos que agem sobre as coccídios quando estes estão presentes no lúmen intestinal; os coccídios que escaparem da ação dos medicamentos podem completar o ciclo biológico e ativar o sistema imunológico. Os merozoítos de 1ª geração penetram nas células e desenvolvem-se em esquizontes de 2ª geração, produzindo esquizontes contendo centenas de merozoítos de 2ª geração, que são liberados no lúmen intestinal das aves. Os merozoítos de 2ª geração penetram nas células intestinais iniciando, nesta etapa, a fase sexuada. Alguns clones dos merozoítos de 2ª geração transformam-se em células mononucleadas móveis, denominadas microgametócitos ou gametócitos masculinos, enquanto outros permanecem imóveis, desenvolvendo-se em macrogametócitos ou gametócitos femininos. Após o período de maturação, as células intestinais apresentando os microgametócitos rompem-se, liberando no lúmen intestinal os microgametas que irão fecundar os macrogametas no citoplasma do enterócito, formando o zigoto, que, após a maturação, produzirá os oocistos. Os oocistos são excretados na forma não esporulada e terminam o ciclo de esporulação fora do hospedeiro. A esporulação dos oocistos depende da umidade da cama (90%), da temperatura ambiente (28 a 31°C) e da tensão de oxigênio. Neste período, deve-se ressaltar que somente os oocistos esporulados terão condições de desenvolver um novo ciclo biológico.



■ **Figura 45.1** Ciclo evolutivo da eiméria.

QUADRO 45.3 Ocorrência de espécies de coccídios nas diferentes aves.

Aves	Espécies de coccídios				
	Eimeria sp.	*Isospora* sp.	*Cryptosporidium* sp.	*Tyzzeria* sp.	*Wenyonella* sp.
Avestruzes	–	x	x	–	–
Faisões e codornas	x	x	–	–	–
Falcões	–	x	–	–	–
Frangos e perus	x	–	–	–	–
Papagaios	x	x	x	–	–
Passeriformes	–	x	–	–	–
Patos e gansos	x	x	x	x	x
Pombos	x	–	–	–	x

Coccidiose

As infecções pelos coccídios (*Eimeria, Isospora, Cystoisospora* e *Cryptosporidium*) podem afetar diferentes espécies de aves (Quadro 45.3) e são consideradas autolimitantes, principalmente quando acometem frangos de corte e perus. Por outro lado, aves ornamentais ou silvestres nem sempre conseguem sobreviver a uma

infecção por coccídios. Deste modo, vários agentes químicos vêm sendo desenvolvidos e utilizados na tentativa de minimizar os danos causados por esta doença. Os agentes químicos de ação específica são denominados anticoccidianos e classificados em duas categorias: os **coccidiostáticos**, que inibem o crescimento celular do eimerídio; e os **coccidicidas**, que interrompem o ciclo de desenvolvimento e destroem o parasito.

Neste capítulo são apresentados inicialmente os anticoccidianos empregados em aves comerciais e, posteriormente, aqueles empregados nas outras espécies animais e os demais antiprotozoários de interesse em Medicina Veterinária.

Coccidiose em aves comerciais

A coccidiose aviária é uma doença causada por protozoário do gênero *Eimeria*. É uma doença amplamente distribuída nas regiões de produção avícola, constituindo-se em um problema de grande impacto econômico, pois estes parasitos multiplicam-se nas células epiteliais do intestino delgado, causando lesões graves na mucosa, alterando os processos digestivos e, assim, comprometendo a absorção de nutrientes. Como consequência da exuberante multiplicação das eimérias no tecido epitelial, as aves apresentam drástica redução no ganho de peso, diminuição da conversão alimentar, do consumo de ração e mortalidade causada por algumas espécies. A coccidiose ainda permite a instalação de doenças oportunistas em decorrência das lesões provocadas na mucosa intestinal, como enterites por várias espécies de clostrídios e invasão dos órgãos internos por amostras patogênicas de *Escherichia coli* e *Salmonella* sp.

As espécies de eiméria economicamente importantes em galinhas são: *Eimeria acervulina, E. maxima, E. tenella, E. necatrix, E. brunetti, E. praecox* e *E. mitis;* já *E. hagani* não apresenta importância para as aves de produção e possui classificação incerta. Na produção de frangos de corte, os coccídios pertencentes às espécies *E. acervulina*, *E. maxima* e *E. tenella* são considerados economicamente importantes devido à sua multiplicação nos tecidos intestinais. Na maioria dos casos, a infecção subclínica altera sensivelmente o ganho de peso e a conversão alimentar. Estas espécies não causam mortalidade nos plantéis avícolas, exceto a *E. tenella*, que é muito patogênica para as aves. Esta espécie de *Eimeria* é encontrada somente nos cecos, e pode ser reconhecida pela acumulação de sangue. Nas aves reprodutoras, as infecções causadas por *E. necatrix* e *E. brunetti* são bastante significativas na fase inicial de produção. A incidência de surtos em aves de postura comercial é relativamente reduzida devido à forma como estas aves são criadas; no entanto, podem ocorrer surtos tendo como espécies importantes *E. necatrix* e *E. brunetti.*

Em perus, somente quatro das sete espécies de coccídios são consideradas patogênicas: *Eimeira dispersa*, *E. adenoides*, *E. meleagrimitis* e *E. gallopavonis*. As outras, *E. innocua*, *E. meleagridis* e *E. subrotunda*, são, relativamente, não patogênicas.

Em patos, tem sido relatado um grande número de coccídios, tanto em criações comerciais como em aves selvagens. Os mais frequentes são os gêneros *Eimeria*, *Tyzzeria* e *Wenyonella*. Em gansos, a espécie identificada que produz infecções é a *Eimeria truncata*.

Considerando que a criação de avestruzes com finalidade comercial está se iniciando no país, torna-se relevante destacar alguns aspectos sobre a coccidiose nesta espécie animal. Em avestruzes, *Isospora struthionis* foi descrito pela primeira vez em 1940, em um zoológico da Rússia. A partir daí, vários outros surtos de coccidiose foram relatados, como, por exemplo, na África do Sul, embora tenha havido dificuldade em demonstrar a presença de oocistos nas fezes destas aves; foi observada também, na América do Norte, a presença de *Eimeria* spp. em avestruzes e emas. Deve ser ressaltado que os coccídios das aves domésticas não são transmitidos para avestruzes e, ainda, que os antibióticos ionóforos (anticoccidianos empregados em várias espécies animais – ver adiante) não devem ser usados nestas aves, devido à possibilidade de ocorrência de grave intoxicação e morte.

Desenvolvimento de medicamentos anticoccidianos

O primeiro medicamento utilizado para o tratamento da coccidiose aviária foi o enxofre, introduzido em 1935. Desde então, vários laboratórios farmacêuticos vêm trabalhando no desenvolvimento de novos medicamentos para prevenção e tratamento da coccidiose. Na década de 1940, descobriu-se a eficácia anticoccídica das sulfas no controle da coccidiose, promovendo uma notável evolução na produção avícola mundial. A partir de então,

ocorreu um desenvolvimento acelerado na descoberta de novos medicamentos capazes de atuar no combate a esta doença. Assim, em 1955 foi sintetizada a nicarbazina, que mostrou ter ação anticoccidiana muito eficiente na prevenção da coccidiose, introduzindo-se assim a prática preventiva desta doença. Outro período que permitiu detectar avanços importantes no combate à coccidiose aviária, modificando e ampliando o perfil de prevenção desta doença, foi a descoberta da monensina, um antibiótico ionóforo na década de 1970. O Quadro 45.4 mostra a evolução dos diferentes medicamentos anticoccidianos desenvolvidos pelas diferentes empresas e ano de introdução no mercado nacional, bem como seu emprego no tratamento da doença ou como medicamento preventivo. Ressalte-se que muitos medicamentos anticoccidianos foram desenvolvidos nas últimas décadas.

Diferentes fatores levaram as indústrias farmacêuticas a pesquisar e desenvolver novos medicamentos, principalmente para controlar a coccidiose aviária, em função do grande desenvolvimento e importância desta área na produção de mercadorias de origem animal. Estes fatores são:

- Surgimento precoce de resistência a medicamentos recém-produzidos
- Toxicidade elevada dos metabólitos destes medicamentos
- Surgimento de medicamentos mais eficazes e seguros
- Interações tóxicas com antibióticos e quimioterápicos
- Desenvolvimento de medicamentos que atuavam, concomitantemente, na eliminação de coccídios e melhoria da conversão alimentar
- Medicamentos que apresentavam espectro de ação mais amplo nas eimérias de importância em frangos de corte
- Medicamentos que são excretados rapidamente, sem deixar resíduos no organismo da ave.

Apesar da introdução e da utilização frequente destes produtos na criação de aves, muitos foram banidos em alguns países e outros estão gerando testes de avaliação relacionados à sua persistência no meio ambiente e seus resíduos em produtos de origem animal.

Medicamentos anticoccidianos

Os anticoccidianos são compostos amplamente utilizados como aditivos alimentares para prevenir e tratar a coccidiose. Estes produtos estão licenciados para utilização em uma concentração previamente estabelecida e durante um determinado período. Uma ampla variedade de compostos está disponível e pode ser utilizada individualmente ou em misturas previamente aprovadas pelas autoridades regulatórias. Os preventivos são subdivididos em sintéticos e ionóforos (antibióticos poliéteres).

Na União Europeia (UE) os compostos anticoccidianos são classificados como aditivos alimentares em nutrição animal, enquanto nos EUA são classificados como compostos para uso em alimentos para animais. Atualmente, na UE a utilização destes produtos é restrita, tendo sido aprovados 11 compostos como coccidiostáticos para galinhas, perus, gansos, patos e alguns para coelhos (Quadro 45.5). Nos EUA, 23 diferentes compostos estão aprovados como anticoccidianos e são administrados profilaticamente para prevenir surtos de coccidioses (Quadro 45.5).

Os Quadros 45.6 e 46.7 sumarizam as doses recomendadas para a maioria dos anticoccidianos atualmente disponíveis nas diferentes regiões do mundo.

QUADRO 45.4 Evolução dos medicamentos anticoccidianos e sua introdução no mercado nacional.

Nome genérico (princípio ativo)	Especialidades farmacêuticas	Empresa fabricante	Ano de introdução	Uso
Sulfaguanidina	Guanibon®	Cyanamid	1942	T
Sulfametazina	Sulmet®, Roxarsona®	Cyanamid	1943; 1946	T

Sulfaquinoxalina	Sq®		1948	T
Nitrofurazona	Furacin®	Hess & Clark	1948	T
Nitrofenida	Megasul®	Cyanamid	1949	T
Butinorato	Tinostat®	Salsbury	1954	T
Nicarbazina	Nicarb®	Merck	1955	Ps
Amprólio	Amprol®	Merck	1961	T
Dinitolmide	Zoalene®	Hoechst	1962	T
Clopidol	Coyden®	Rhône-Mérieux	1968	Ps
Decoquinato	Deccox®	Rhône-Mérieux	1971	Ps
Monensina	Coban®	Elanco	1971	Pi
Robenidina	Robenz®	Cyanamid	1972	Ps
Nequinato	Statyl®	Ayerst	1974	Ps
Lasalocida	Avatec®	Roche	1974	Pi
Arprinocida	Arpocox®	Merck	1978	Ps
Salinomicina	Coxistac®	Pfizer	1979	Pi
Halofuginona	Stenorol®	Roussel Uclaf	1980	Ps
Narasina	Monteban®	Elanco	1984	Pi
Maduramicina	Cygro®	Cyanamid	1985	Pi
Toltrazurila	Baycox®	Bayer	1988	T
Diclazurila	Clinacox®	Janssen-Rhodia	1991	Ps
Senduramicina	Aviax®	Pfizer	1995	Pi
Associações de medicamentos				
Amprólio + etopabato	Amprol plus®	Merck	1970	Ts
Maduramicina + nicarbazina	Gromax®	Cyanamid	1989	Pis
Narasina + nicarbazina	Maxiban®	Elanco	1989	Pis
Metilclorpindol + metilbenzoquato	Lerbek®	Rhône-Mérieux®	1995	Ts

T: terapêutico; p: preventivo; i: ionóforo; s: sintético.

Medicamentos preventivos

Os anticoccidianos preventivos podem ser de origem sintética ou naturais; esses últimos são os ionóforos que são antibióticos poliéteres produzidos por microrganismos.

Sintéticos

Ácido 3-nitro-4-hidroxifenilarsônico ou roxarsona

Arsenical. Conhecido também apenas como ácido 3-nitro.

É um arsenical orgânico pentavalente que é biotransformado rapidamente pelo organismo da ave. Estudos recentes têm demonstrado que a roxarsona é um excelente potencializador dos efeitos de outros medicamentos anticoccidianos, como os ionóforos e vários compostos sintéticos. A sua atividade contra *E. tenella* foi demonstrada em 1951. Em aves reprodutoras pesadas é frequentemente utilizado para potencializar a ação do amprólio, utilizando-se concentrações decrescentes para que se forme imunidade contra o coccídio. A roxarsona deve ser retirada da ração 5 dias antes do abate das aves para eliminar os resíduos na carcaça e nas vísceras destinadas à alimentação humana. Na época em que as aves estão mais suscetíveis ao estresse calórico (principalmente no verão ou dias muito quentes), a roxarsona pode ser empregada para diminuir a mortalidade em frangos de corte. A concentração utilizada na ração varia de 25 a 50 ppm de acordo com as estações climáticas (Quadro 45.8). A roxarsona é um dos três compostos químicos incluídos como aditivo alimentar em combinação com sulfanitrana e butinorato com eficácia para *E*. *acervulina*, *E*. *necatrix* e *E*. *tenella* em frangos. Acredita-se que a maioria da roxarsona ingerida pelos frangos seja eliminada sem alteração. Os produtos fertilizantes produzidos a partir da cama de frangos tratados com roxarsona não têm nenhuma regulamentação para resíduos de arsenicais. Uma vez no meio ambiente, a roxarsona se degrada e produz compostos tóxicos que podem potencialmente contaminar o solo e a água. A acumulação e as informações sobre o impacto ambiental da roxarsona na cama das aves na forma de seu resíduo mais tóxico, o arseniato, é uma preocupação crescente para sua utilização como preventivo da coccidiose na produção de frangos de corte.

QUADRO 45.5 Anticoccidianos aprovados para o controle da coccidiose nos EUA e na União Europeia (UE).

Nome	Aprovados nos EUA	Aprovados na UE
Sintéticos		
Amprólio	x	–
Amprólio + etopabato	x	–
Arprinocida	–	x
Clopidol	x	–
Decoquinato	x	x
Diclazurila	x	x
Halofuginona	x	x
Nequinato	x	–
Nicarbazina	x	x*
Robenidina	x	–
Zoalene	x	–
Ionóforos poliéteres		
Lasalocida	x	x
Maduramicina	x	x
Monensina	x	x
Narasina	x	–

Narasina + nicarbazina	x	x
Salinomicina	x	x
Senduramicina	x	x

*Uso permitido somente em combinação com narasina. Adaptado de Hansen *et al.*, 2009.

QUADRO 45.6 Medicamentos anticoccidianos para tratamento da coccidiose em galinhas.

Anticoccidiano	Via de aplicação	Doses recomendadas
Amprólio	Alimento	250 ppm
	Água	0,006%
	Água	0,012 a 0,024%
Sulfadimetoxina	Água	0,05%
Sulfaguanidina	Alimento	10.000 a 15.000 ppm
Sulfametazina	Alimento	4.000 ppm
	Água	0,1%
	Água	0,05%
Sulfaquinoxalina	Alimento	1.000 ppm
	Alimento	500 ppm
	Água	0,04%
Sulfaquinoxalina + pirimetamina	Água	0,005% + 0,0015%
Toltrazurila	Água	0,0025% 0,0075%

Adaptado de Conway e McKenzie, 2007.

QUADRO 45.7 Anticoccidianos para a prevenção da coccidiose em galinhas.

Anticoccidiano	Concentração na ração (mg/kg)	Tipo de aves
Sintéticos		
Amprólio	125 a 250	Frango de corte, poedeiras de reposição
Amprólio + etopabato	125 a 250 + 4	Frango de corte, poedeiras de reposição
Arprinocida	60	Frango de corte
Clopidol	125	Frango de corte, poedeiras de reposição
Decoquinato	30	Frango de corte
Diclazurila	1	Frango de corte

Halofuginona	2 a 3	Frango de corte
Nequinato	20	Frango de corte, poedeira de reposição
Nicarbazina	100 a 125	Frango de corte
Robenidina	30 a 36	Frango de corte
Zoalene	125	Frango de corte, poedeiras de reposição
Ionóforos poliéteres		
Lasalocida	75 a 125	Frango de corte
Maduramicina	5 a 6	Frango de corte
Monensina	100 a 120	Frango de corte, poedeiras de reposição
Narasina	60 a 80	Frango de corte
Narasina + nicarbazina	54 a 90 de cada	Frango de corte
Salinomicina	50 a 70	Frango de corte
Senduramicina	25	Frango de corte
Extrato natural		
Sapogeninas esteroides	3,4 a 13,6	Frango de corte

Todos os produtos listados são conhecidos e utilizados na Europa, na América Latina, na América do Norte e na região Ásia-Pacífico. Adaptado de Conway e McKenzie, 2007.

QUADRO 45.8 Concentração na ração e período de carência dos medicamentos anticoccidianos sintéticos.

Anticoccidiano	Concentração na ração	Período de carência (dias)
Ácido 3-nitro (roxarsona)	Frangos de corte: 25 a 50 mg/kg	5
Diclazurila	Frangos de corte e perus: 1 mg/kg	5
Halofuginona	Frangos de corte e perus (até 12 semanas): 2 a 3 mg/kg	4 a 7
Metilclorpindol + metilbenzoquato	Frangos de corte: 110 mg/kg; poedeiras: 110 mg/kg;* perus: 110 mg/kg**	5
Nicarbazina	Frangos de corte: 100 a 125 mg/kg até 4 semanas	10
Robenidina	Frangos de corte e perus: 30 a 36 mg/kg	6

*Recomenda-se o uso até a 16ª semana de idade; **Recomenda-se o uso até a 12ª semana de idade.

Diclazurila

Acetonitrilo benzênico. Nome químico: 2,6-dicloro-α-(4-clorofenil)-4-(4,5-di-hidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazina-2(3 H)-il) benzeno acetonitrila.

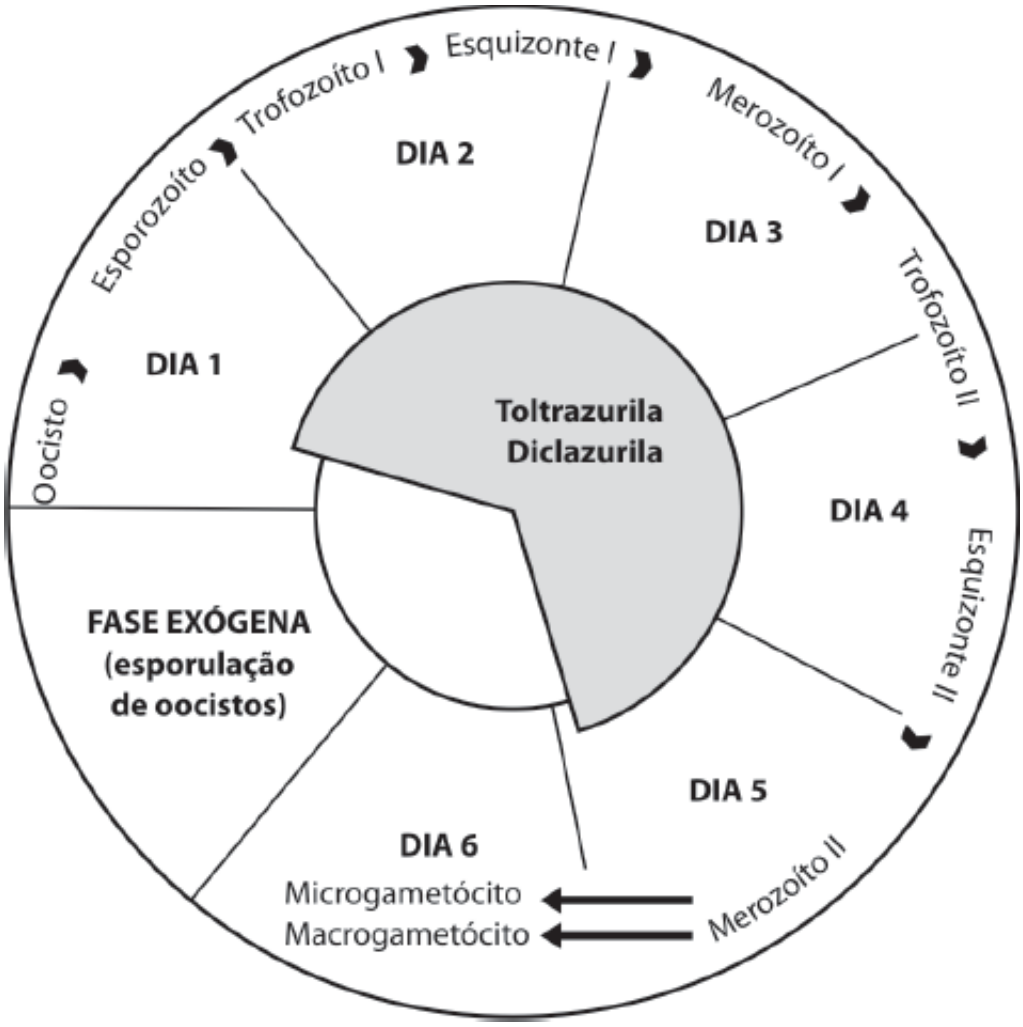
A diclazurila é o representante mais importante do grupo dos acetonitrilos benzênicos, com ação potente sobre os coccídios. Atua, basicamente, na completa eliminação das eimérias e, por isso, tem favorecido o desenvolvimento acelerado de resistência, pela sua característica de exercer uma pressão seletiva muito alta. A

diclazurila é uma substância sintética muito segura para aves, inclusive perus. O medicamento age nas diferentes fases do desenvolvimento das várias espécies de eiméria; por exemplo, no ciclo da *E. maxima,* sua atividade anticoccídica é mais eficiente na fase de zigoto (fase sexuada), enquanto no ciclo da *E. acervulina* atua nos estágios de formação do esquizonte, e quando se trata de *E. brunetti*, sua atividade é na fase de gametócitos (Figura 45.2). A diclazurila é compatível com a maioria dos medicamentos de uso preventivo, assim como com os ingredientes de rações, e segura para várias espécies aviárias e mamíferos. A dose recomendada é de 1 mg/kg (1 ppm) e com período de retirada da ração de 5 dias (ver Quadro 45.8). Foi demonstrado que a diclazurila tem eficácia residual de alguns dias após o período de retirada contra os seguintes coccídios: *E*. *acervulina*, *E*. *maxima*, *E*. *necatrix*, *E*. *mitis*, *E*. *brunetti* e *E*. *tenella*. Este efeito parece ser único entre todos os produtos sintéticos e ionóforos utilizados na prevenção e no controle da coccidiose.

Halofuginona

Quinazolina. Nome químico: 7-bromo-6-cloro-febrifugina.

A halofuginona é derivada do extrato de plantas da família das hidrângeas. Este medicamento foi inicialmente desenvolvido para o tratamento da malária e, posteriormente, introduzido com grande eficácia no controle da coccidiose; atua na fase esquizogônica do parasito. A dose terapêutica e o limiar de toxicidade são relativamente próximos, exigindo maior cuidado no preparo da mistura na ração. A halofuginona não deve ser empregada em aves de postura na fase de produção, pois poderá ocorrer a interrupção da produção de ovos. É necessário que se respeite o período de carência de 5 dias na ração de frangos de corte e de 7 dias em perus. A halofuginona deve ser ministrada às aves na concentração mínima de 2 mg/kg e máxima de 3 mg/kg (Quadro 45.7), porém algumas cepas isoladas nos EUA e em alguns países de Europa têm mostrado resistência à halofuginona administrada em 3 ppm.



■ **Figura 45.2** Ciclo evolutivo da eiméria, mostrando as fases do desenvolvimento nas quais atuam a diclazurila e a toltrazurila.

Clopidol ou meticlorpindol

Piridona. Nome químico: 3,5-dicloro-2,6-dimetil-piridona-4-ol.

Os estudos de eficácia contra *E. tenella* demonstram a ação coccidiostática deste composto. Quando a medicação não é iniciada até 48 h após a inoculação do oocisto, o desenvolvimento do parasito praticamente não é afetado. O clopidol necessita estar no alimento no dia da infecção ou inoculação para obter atividade coccidicida total. Alguns isolados têm mostrado resistência a 125 ppm de clopidol. A seleção de cepas resistentes resulta em aumento da sensibilidade aos medicamentos do grupo da 4-hidroquiolina. A associação ao metilbenzoquato (nequinato) é muito efetiva contra a maioria das espécies de eiméria que acometem frangos de corte, aves de postura, perus e coelhos. Estes compostos interferem no metabolismo mitocondrial, atuando principalmente nos esquizontes de primeira e segunda gerações. A associação do clodipol com o metilbenzoquato se mostra compatível com outros medicamentos, principalmente antimicrobianos comumente utilizados na avicultura. A ração de frangos de corte e aves de postura de até 16 semanas e perus de até 12 semanas deve conter 110 mg/kg de ração. Os coelhos são medicados com 220 mg/kg de ração. O medicamento deve ser retirado da ração 5 dias antes do abate (Quadro 45.8).

Nicarbazina

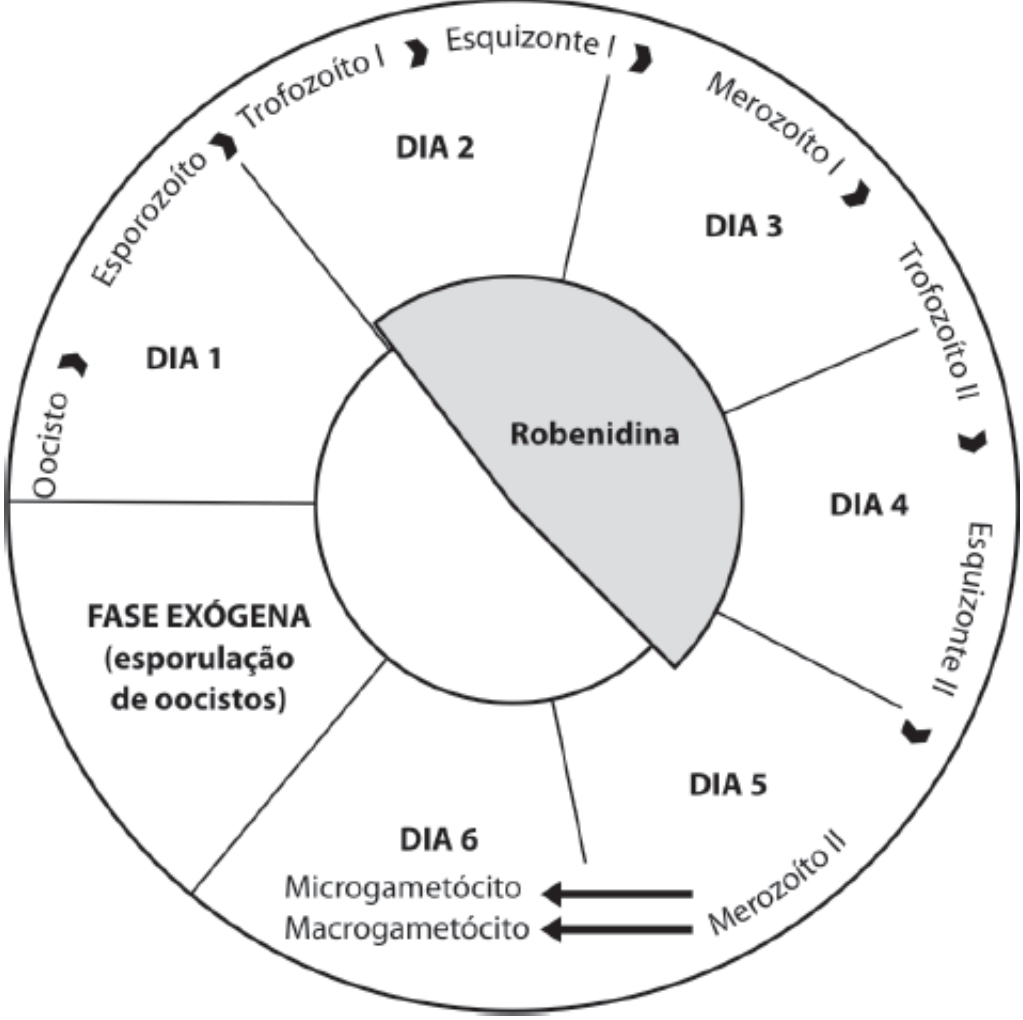
Carbanilida. Nome químico: associação de 4,6-dimetil 2-(1H)-pirimidinona (DHP) e N, N'-bis (4-nitrofenil) ureia (DNC) na proporção de 1:1.

É um composto sintético que apresenta atividade anticoccidiana muito eficaz no controle da coccidiose aviária, agindo principalmente como coccidiostático, mas podendo ser coccidicida em algumas etapas. O medicamento atua na fase de esquizonte de 2ª geração, interrompendo o ciclo de formação e desenvolvimento dos merozoítos, interferindo no metabolismo mitocondrial. A nicarbazina não permite que haja ativação de linfócitos T quando as aves são acometidas pela infecção. Desde a sua introdução em 1955 até o momento, não foram detectados altos índices de resistência que pudessem comprometer os programas de controle da coccidiose aviária. Este composto não deve ser utilizado nos programas de crescimento dos frangos de corte, pois nota-se o aumento do estresse calórico. Também não deve ser ministrado a poedeiras e reprodutoras nas fases de postura, pois os resíduos podem comprometer qualidade, pigmentação e tamanho do ovo destinado ao consumo. A qualidade dos ovos férteis também é seriamente comprometida pela nicarbazina, observando-se a diminuição na eclodibilidade. Após a ingestão do medicamento, detectam-se concentrações plasmáticas depois de 2 h. A nicarbazina apresenta compatibilidade com a maioria dos antimicrobianos, vitaminas, minerais, antioxidantes e outras substâncias de uso na fabricação de rações no Brasil. A dose recomendada é de 100 mg/kg (dose mínima) e 125 mg/kg (dose máxima), pois doses acima do máximo poderão provocar intoxicações, desregulando os mecanismos termorreguladores e contribuindo para o agravamento do estresse calórico. Estudos realizados com isolados de campo obtidos das maiores áreas de produção de frangos de corte dos EUA mostraram que quase 60% de *E. acervulina* eram resistentes a 125 ppm de nicarbazina. O período de retirada deve ser de, pelo menos, 9 dias, não sendo recomendada para aves com mais de 4 semanas de idade (Quadro 45.8).

Robenidina

Guanidina. Nome químico: 1,3-bis[(4-clorobenzilidina)amino] guanidina hidrocloreto.

A robenidina é altamente eficaz contra a maioria das espécies de *Eimeria*, sendo seu mecanismo de ação a inibição da fosforilação oxidativa das células do parasito, nas fases de esquizonte de primeira (atividade coccidiostática) e segunda gerações (coccidicida) (Figura 45.3). Este agente pode deixar resíduos na carcaça de frangos de corte, alterando as qualidades organolépticas da carne. Portanto, torna-se imprescindível a realização de períodos de retirada do produto da ração de pelo menos 5 dias antes do abate.O medicamento pode ser utilizado na terapia e prevenção da coccidiose dos frangos de corte e perus, sendo contraindicado para poedeiras. A robenidina não deve ser administrada em associação com outros medicamentos anticoccidianos. As aves podem ser medicadas com concentração mínima de 30 mg/kg e máxima de 36 mg/kg (Quadro 45.8).



■ **Figura 45.3** Ciclo evolutivo da eiméria, mostrando as fases do desenvolvimento nas quais atua a robenidina.

Ionóforos (antibióticos poliéteres)

Os ionóforos são antibióticos poliéteres que possuem amplo espectro de atividade anticoccidiana, amplamente empregados em todo o mundo. Os ionóforos, produzidos por microrganismos do gênero *Streptomyces* e *Actinomadura*, são classificados em duas categorias: neutros e carboxílicos.

Os ionóforos neutros formam complexos moleculares catiônicos altamente tóxicos para as aves, pois perturbam a estrutura e o transporte de íons através das membranas celulares.

Somente os ionóforos carboxílicos são utilizados na prevenção da coccidiose aviária, devido a sua baixa toxicidade para o hospedeiro, isto porque, ao se ligarem a íons, tornam-se moléculas "zwinteriônicas", ou seja, moléculas que não são aniônicas nem catiônicas, capazes de promover eletricamente a difusão de cátions neutros, sendo, por esta razão, mais tolerados pelas células do organismo.

Monensina, maduramicina, salinomicina, narasina e senduramicina são ionóforos catiônicos monocarboxílicos que se ligam a íons monovalentes, como Na^+ e K^+. A lasalocida é um ionóforo que forma complexos com íons bivalentes (Ca^{2+} e Mg^{2+}) e também, em menor grau, com os monovalentes.

Os ionóforos são moléculas capazes de transportar íons através de barreiras lipídicas como a membrana plasmática. São capazes de se ligar a íons monovalentes (Na^+ e K^+) e bivalentes (Mg^{2+} e Ca^{2+}), transportando-os através da membrana celular e alterando o equilíbrio hidreletrolítico celular. O transporte de íons através da membrana compromete a produção de ATP pelas mitocôndrias, exaurindo, desta forma, a fonte de energia do parasito. Pode, ainda, ocorrer influxo de grande quantidade de moléculas de água carreadas pelos mecanismos osmóticos, promovendo turgidez e morte celular. Todos os ionóforos apresentam estes mecanismos básicos de ação nas células do parasito e, em alguns casos, nas células do hospedeiro quando há intoxicação.

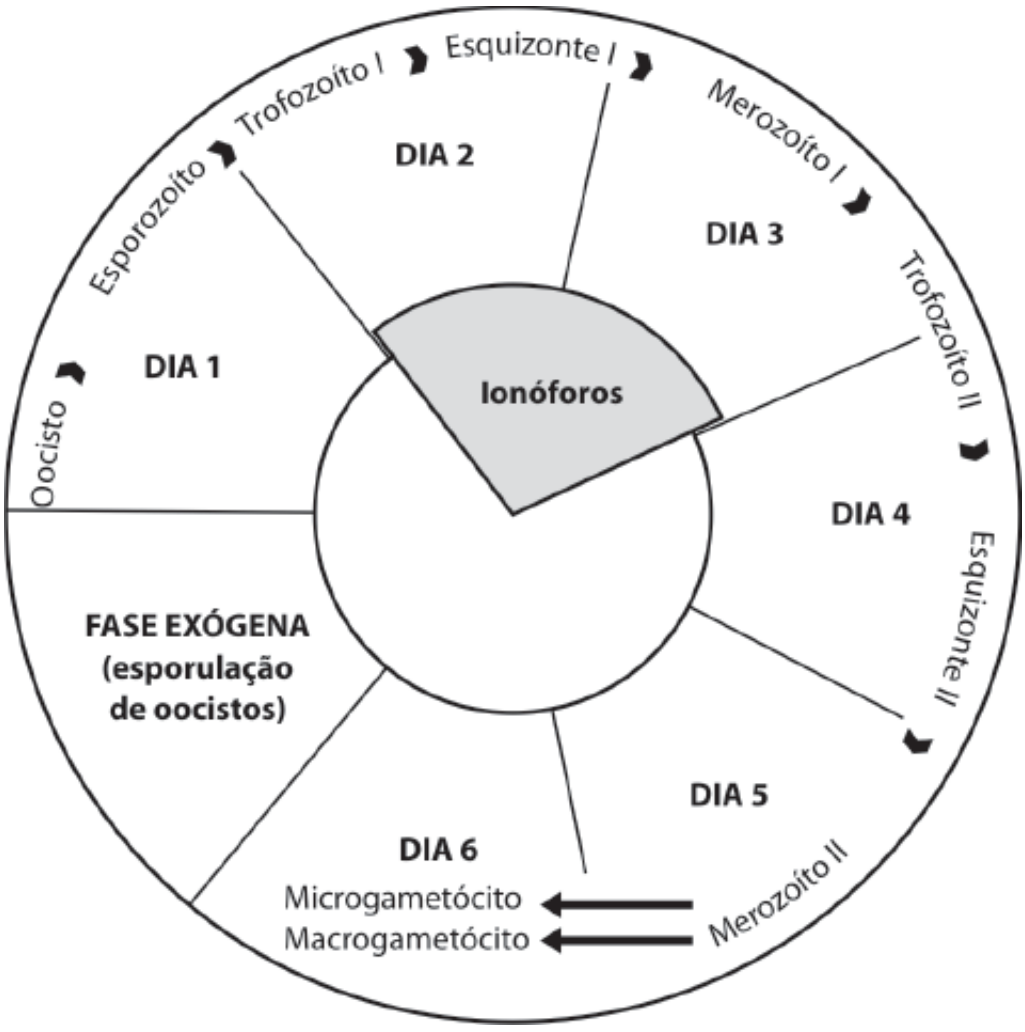
Lasalocida

É um anticoccidiano ionóforo amplamente utilizado na avicultura, obtido por fermentação do *Streptomyces lasaliensis*. Este agente é classificado como um ionóforo bivalente, porém pode atuar também sobre os íons monovalentes. A lasalocida promove movimentação intensa de íons para dentro da célula, causando esgotamento de energia, devido ao carreamento destes íons para fora. O intenso movimento de íons é capaz de esgotar o sistema mitocondrial das eimérias. Em função do carreamento pelo ionóforo, concentrações intracelulares elevadas de íons permitem que haja a entrada de água para a manutenção do equilíbio osmótico da célula. Nestas condições, permanece o influxo de água provocando o rompimento do parasito.

A lasalocida atua nos estágios assexuados do ciclo, principalmente nos esporozoítos e trofozoítos de 1ª geração e nos esquizontes, mas sua atividade contra gerações de merozoítos posteriores e gamontes é evidente (Figura 45.4). O pico da atividade da lasalocida foi encontrado quando se utilizaram 100 ppm e o tratamento foi iniciado dentro das 24 h pós-inoculação de frangos de corte com *E*. *tenella* e 48 h quando se utilizou *E*. *acervulina*. Recomenda-se a retirada da lasalocida da ração 5 dias antes do abate das aves. O medicamento é relativamente bem tolerado pelas diferentes espécies animais. As doses para as diferentes espécies são apresentadas nos Quadros 45.7 e 45.9.

Maduramicina

É um ionóforo monoglicosídico produzido pelo *Actinomadura yumaense*. Comparando-se sua atividade anticoccídica com a dos outros ionóforos, ela é a mais potente. O mecanismo de ação também é semelhante ao da maioria dos ionóforos poliéteres. A maduramicina causa distúrbios no sistema osmorregulador do parasito, levando à morte. A maduramicina é um ionóforo bastante seguro que pode ser utilizado para diferentes espécies aviárias e mamíferos, exceto equídeos, nos quais concentrações inferiores às recomendadas para aves podem causar intoxicações graves, com morte dos animais. Como os outros ionóforos, ela tem predileção pelos íons Na^+ e K^+. O período de retirada deve ser de 5 dias antes do abate. A dose indicada para medicação preventiva encontra-se nos Quadros 45.7 e 45.9.



■ **Figura 45.4** Ciclo evolutivo da eiméria, mostrando as fases do desenvolvimento nas quais atuam os ionóforos.

QUADRO 45.9 Concentração na ração e período de carência dos ionóforos empregados como anticoccidianos em aves.

Ionóforo	Concentração na ração	Período de carência (dias)
Lasalocida	Frangos de corte: 75 a 125 mg/kg; poedeiras e reprodutoras: 75 a 125 mg/kg;* perus: 90 a 125 mg/kg	5
Maduramicina	Frangos de corte: 5 a 6 mg/kg	5
Monensina	Frangos de corte: 100 a 120 mg/kg; poedeiras: 100 a 120 mg/kg;* perus: 90 a 100 mg/kg	3
Narasina	Frangos de corte: 60 a 80 mg/kg	5
Salinomicina	Frangos de corte: 50 a 70 mg/kg	5
Senduramicina	Frangos de corte: 25 mg/kg	3

*Recomenda-se o uso até a 16ª semana de idade.

Monensina

Foi o primeiro medicamento ionóforo utilizado no controle da coccidiose aviária e, desde então, provocou uma revolução nos métodos de prevenção da doença nas aves comerciais. A monensina é produzida a partir de processos fermentativos de *Streptomyces cinnamonensis*. É um medicamento altamente efetivo contra todas as espécies de eiméria. A monensina não deve ser administrada a poedeiras em fase de produção, devido aos resíduos que podem ser detectados no ovo, e também se deve obedecer ao período de carência de 3 dias antes do abate dos frangos de corte. A dose recomendada de monensina para frangos de corte é de, no mínimo, 100 mg/kg e, no máximo, 120 mg/kg de ração. As aves de postura devem receber a monensina até 16 semanas, com concentração dosagem mínima de 100 mg/kg e máxima de 120 mg/kg de ração. Os perus são medicados com no mínimo 90 mg/kg e no máximo 100 mg/kg de ração completa (ver Quadros 45.7 e 45.9).

Narasina

É produzida pelo *Streptomyces aureofaciens*. Provoca aumento dos níveis de Na^+ no citoplasma do parasito e interfere na bomba de sódio-potássio, induzindo a morte celular. A narasina apresenta atividade anticoccidiana em diferentes estágios evolutivos do parasito, inibindo principalmente os esporozoítos e merozoítos. Este medicamento é recomendado apenas para frangos de corte (Quadros 45.7 e 45.9) recomendando-se a utilização de 60 a 80 ppm. A narasina não deve ser fornecida para perus, porque é muito tóxica, nem para aves de postura em produção e outras espécies animais, principalmente para equinos, pois a ingestão pode resultar em quadro de intoxicação grave, levando à morte do animal. O período de carência é de 5 dias. A combinação de narasina e nicarbazina é altamente eficaz para infeções mistas de *E*. *acervulina*, *E*. *maxima*, *E*. *mitis*, *E*. *brunetti*, *E*. *necatrix* e *E*. *tenella*.

Salinomicina

É um produto do metabolismo de *Streptomyces albus*. É um medicamento anticoccidiano utilizado no controle da coccidiose aviária em frangos de corte, semelhante à monensina, apresentando alta afinidade para os íons Na^+ e K^+, predominantemente. Este medicamento não deve ser fornecido para outras espécies aviárias e mamíferos, como equinos, sendo administrado apenas para frangos de corte e reprodutoras de até 16 semanas de idade. O período de retirada da ração é de 5 dias. A concentração recomendada na ração para frangos de corte é de 50 a 70 mg/kg (Quadros 45.7 e 45.9).

Senduramicina

É o mais recente ionóforo poliéter introduzido para o controle da coccidiose aviária. Este medicamento é produzido pelo microrganismo *Actinomadura roseorufa* var. *huang*. Como é um produto recém-introduzido no mercado e, portanto, ainda pouco empregado em programas de controle da coccidiose, pouco se conhece a respeito das interações com outros medicamentos e possível perfil de toxicidade para as demais espécies animais. O período de carência do produto da ração é de 3 dias. A concentração recomendada para frangos de corte é de 25 mg/kg de ração (Quadros 45.7 e 45.9)

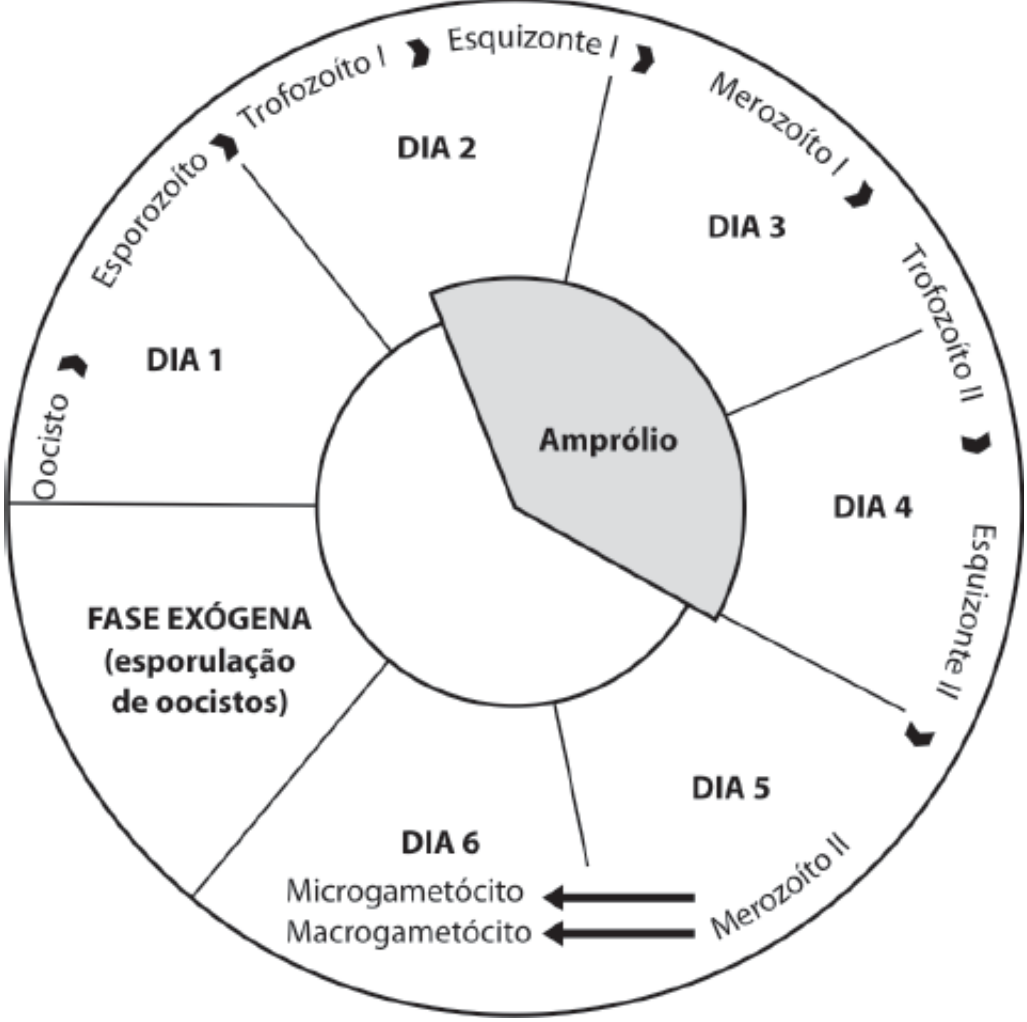
Medicamentos para tratamento

Os anticoccidianos empregados para o tratamento de aves comerciais são o amprólio, o etopabato, as sulfas e a toltrazurila.

Amprólio

Antagonista de tiamina. Nome químico: 1-[(4-amino-2-n-propil-5-pirimidil)metil]-2-picolínio cloreto.

O amprólio foi introduzido no mercado mundial em 1960 para o tratamento da coccidiose aviária, em uma época em que a maioria dos medicamentos não apresentava eficácia condizente com os custos de produção e era frequente ocorrer resistência. O amprólio atua na regulação da absorção de tiamina pelos coccídios, enquanto o **etopabato** (anticoccidiano bloqueador da síntese de ácido tetra-hidrofólico) e a sulfaquinoxalina atuam na inibição das vias metabólicas do ácido fólico e ácido para-aminobenzoico (PABA), respectivamente. Os primeiros relatos da sua eficácia foram publicados no começo da década de 1960, quando se confirmou que a administração de 125 ppm proporcionava uma boa eficácia contra um inóculo misto de *Eimeria acervulina*, *E. maxima*, *E. necatrix*, *E. brunetti* e *E. tenella*. A eficiência do amprólio contra a *E. acervulina* e *E. tenella* é comprovada principalmente quando associado ao etopabato ou à sulfaquinoxalina. A combinação de 240 ppm de amprólio e 180 ppm de sulfaquinoxalina é eficaz contra *E. acervulina*, *E. maxima*, *E. necatrix*, *E. brunetti* e *E. tenella*. As associações destas substâncias são recomendadas, pois ocorre o sinergismo dos efeitos destes medicamentos contra as eimérias. As associações do amprólio com etopabato e/ou sulfaquinoxalina não são recomendadas para aves de postura em produção. O período de carência do produto da alimentação das aves é de, pelo menos, 3 dias. A associação do amprólio ao etopabato é recomendada na proporção de 25:1,6 partes, respectivamente. A dose indicada é de, no mínimo, 66,5 mg/kg e de, no máximo, 133 mg/kg de ração completa. O amprólio é um medicamento relativamente seguro para as diferentes espécies de aves. Alguns relatos indicando resistência de alguns isolados de *E. acervulina* têm sido publicados, porém estudos de laboratório indicaram que a resistência a este composto ocorre lenta e parcialmente. O amprólio age nos esquizontes de 1ª e 2ª gerações (Figura 45.5).



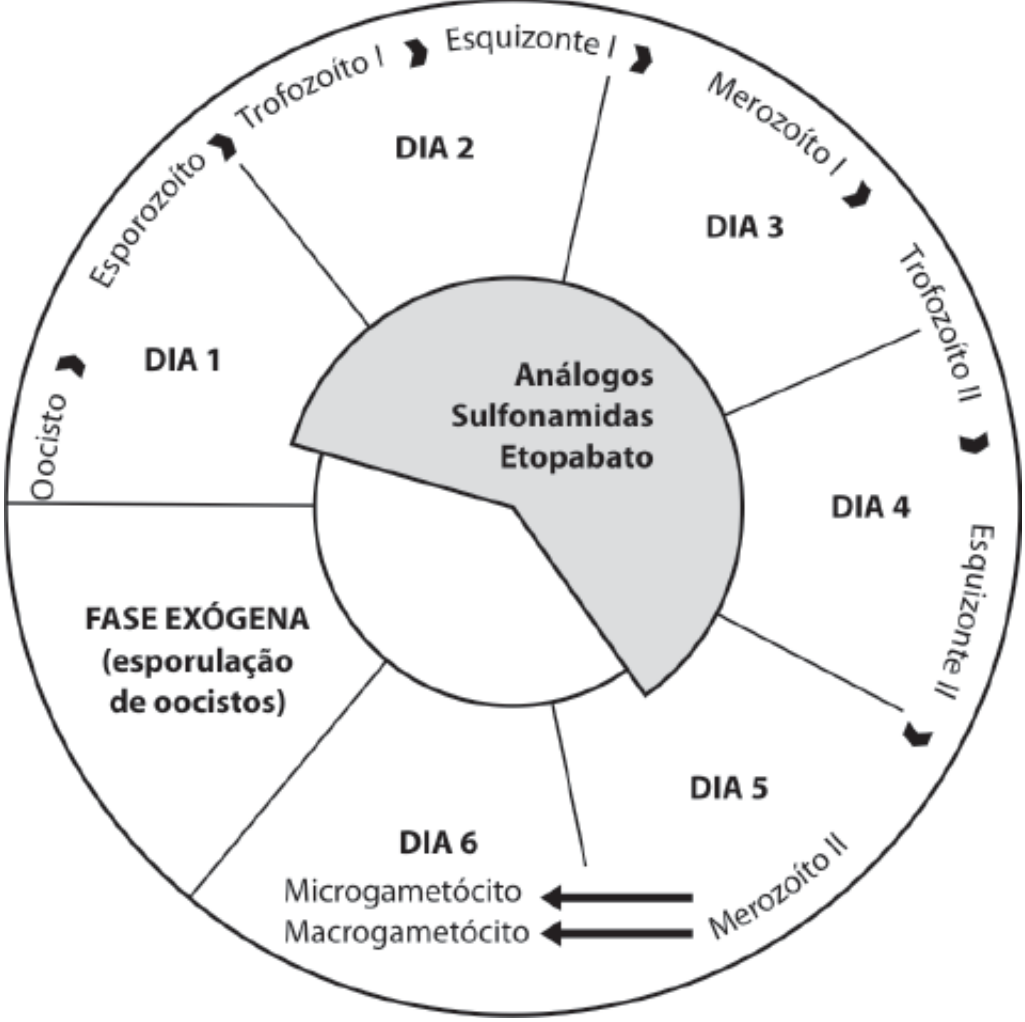
■ **Figura 45.5** Ciclo evolutivo da eiméria, mostrando as fases do desenvolvimento nas quais atua o amprólio.

Sulfas

Com o desenvolvimento das sulfas nas décadas de 1930 e 1940, pela primeira vez pôde-se ter um controle mais efetivo da coccidiose aviária, permitindo a ampliação dos plantéis avícolas mundiais. Dentro deste grupo, destaca-se a sulfaquinoxalina como a mais potente e de menor toxicidade para as aves, apesar de apresentar espectro de ação limitado a algumas espécies de eiméria. Estudos demonstraram que determinadas associações permitiam aumentar a potência da sulfaquinoxalina, e talvez por esta razão o medicamento ainda seja utilizado no tratamento da coccidiose com relativo sucesso.

O nome químico da sulfaquinoxalina é 4-amino-2N-quinoxalinilbenzenossulfonamida; ela pode ser administrada na água de bebida ou na forma de pré-mistura, agindo contra os esquizontes de 2ª geração, sendo menos efetiva contra os estágios assexuados das eimérias (Figura 45.6). As sulfas têm como mecanismo de ação o bloqueio das vias metabólicas do ácido fólico e do PABA (o mecanismo de ação é descrito no *Capítulo 35*). Este medicamento pode ser utilizado no tratamento da coccidiose de frangos de corte e perus. O período de carência da sulfaquinoxalina é de 7 dias, e não se recomenda o uso em aves de postura durante a fase de produção.

É muito comum ocorrerem intoxicações nas aves domésticas devido ao uso frequente deste antimicrobiano no tratamento da coccidiose e algumas infecções bacterianas, porque os níveis tóxicos da sulfaquinoxalina são muito próximos dos níveis terapêuticos nas aves. Além disto, as sulfas, de um modo geral, são compostos difíceis de misturar na ração; por isso, algumas aves podem ingerir maiores quantidades que outras, podendo vir a se intoxicar. A alteração macroscópica comumente observada no campo é a síndrome hemorrágica acompanhada de mortalidade, principalmente em frangos de corte. As hemorragias são observadas em pele, músculos e órgãos internos. As aves intoxicadas apresentam-se frequentemente apáticas e com peso abaixo do normal. As aves em fase de produção de ovos sofrem uma queda brusca na postura, podendo também ser observada síndrome hemorrágica.



■ **Figura 45.6** Ciclo evolutivo da eiméria, mostrando as fases do desenvolvimento nas quais atuam os análogos do ácido para-aminobenzoico, as sulfonamidas e o etopabato.

Toltrazurila

Triazinona simétrica. Nome químico: 1-metil-3-[4-[*p*-[(trifluorometil)tio]fenoxi]-*m*-tolil]-*S*-triazina-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*) triona.

A toltrazurila é um medicamento anticoccidiano pertencente à classe das triazinonas simétricas, com propriedades coccidicidas de alta eficiência no tratamento da coccidiose aviária e de outros animais. O medicamento atua nas diferentes formas evolutivas do parasito, mas principalmente nos esquizontes, nos macro- e microgametócitos, alterando a função da cadeia respiratória e as enzimas mitocondriais (Figura 45.2). Tem sido proposto seu uso como metafilático, que consiste no tratamento da coccidiose na fase subclínica, entre a 3ª e a 5ª semana de idade das aves. Este tratamento pressupõe que, nesta faixa etária, as aves têm surtos da doença e, a partir desta premissa, estabelece-se o tratamento. O tratamento metafilático pode ser acompanhado do uso de outros medicamentos coccidiostáticos na ração. A dose recomendada para tratamento da coccidiose é de 7 mg/kg de peso corporal ou ainda 25 ppm na água, em dose única.

Programas de controle da coccidiose aviária

Os programas de controle da coccidiose aviária baseiam-se na adição de medicamentos na ração das aves, na forma de pré-mistura (*premix*). Os programas começam geralmente no dia do nascimento e encerram-se no 37º ou 38º dia de idade dos frangos, visando prevenir a coccidiose e, portanto, minimizar os prejuízos decorrentes dos surtos da doença nos plantéis avícolas. Os programas são elaborados de acordo com as seguintes características:

- Aumentar a eficácia do medicamento
- Características farmacológicas – sintético ou ionóforo
- Capacidade para selecionar amostras resistentes no campo

- Permitir o desenvolvimento de imunidade na ave
- Evitar interações com outros medicamentos que causem intoxicações subclínicas e clínicas nas aves
- Evitar o estresse pelo calor e o aumento do consumo de água pelas aves.

Busca-se atualmente elaborar programas em que os aspectos relacionados com o manejo e a imunidade das aves sejam amplamente beneficiados para prolongar o tempo de utilização destes medicamentos. Estes fatores são fundamentais para o sucesso dos programas anticoccidianos empregados na avicultura. Com isto, espera-se a eliminação mais rápida dos resíduos dos medicamentos na carcaça e nas vísceras destinadas à alimentação humana. Os programas mais utilizados atualmente são: o cheio (ou contínuo) e o dual (ou duplo).

No programa cheio, utiliza-se um determinado medicamento continuamente na ração, respeitando-se os períodos de carência, que podem variar de 3 a 10 dias, ou mesmo sem o uso de períodos de carência do medicamento no final do ciclo de produção. Neste caso é importante salientar que determinados medicamentos deixam resíduos na carcaça, podendo causar alterações na palatabilidade dos alimentos ou outros riscos potenciais e indesejáveis à saúde pública. No programa contínuo, utilizam-se os anticoccidianos sintéticos, os ionóforos e algumas associações destes. Neste procedimento, o combate à coccidiose apresenta como vantagem o controle efetivo da doença quando se utiliza um anticoccidiano sintético, porém tem as desvantagens de propiciar o desenvolvimento de resistência com mais rapidez, riscos de intoxicações e pequeno desenvolvimento de imunidade.

No programa dual, utiliza-se um determinado medicamento na 1ª fase de produção (1º ao 21º dia de idade) e outro na 2ª fase (22º ao 38º dia de idade). Estes programas são regularmente empregados no controle da coccidiose em todas as regiões de produção avícola. São programas que prolongam a viabilidade dos medicamentos, pois diminuem a exposição ao desafio, levando-se em consideração a epizootiologia da doença. Neste programa emprega-se, geralmente na 1ª fase, um anticoccidiano sintético, como, por exemplo, a nicarbazina; e na 2ª fase, um antibiótico ionóforo.

Tipos de associações de programas

As associações mais comumente empregadas nos programas anticoccidianos se dividem em 2 fases, e às vezes, dependendo da necessidade, podem-se até dividir em 3 fases distintas da produção dos frangos de corte e em diferentes formas, obedecendo sempre às características de cada medicamento. Os programas são elaborados com a associação de anticoccidianos sintéticos e/ou ionóforos. Tais programas podem utilizar, respectivamente, medicamentos:

- **Sintético-sintético**: é pouco usado devido aos riscos de aparecimento de resistência e de possíveis intoxicações das aves, mas pode ser utilizado em algumas situações em que seja necessário controlar mais rigidamente os desafios intensos de coccidiose
- **Ionóforo-ionóforo**: é mais factível de ser empregado no controle da doença. O uso de ionóforos nas duas fases de produção incrementa sobremaneira o desenvolvimento da imunidade à coccidiose, com escape frequente de amostras que completaram o ciclo biológico com a observação de lesões na mucosa intestinal. Neste caso, recomenda-se a alternância dos ionóforos nas duas fases da criação das aves
- **Sintético-ionóforo**: é o programa atualmente mais utilizado no controle da coccidiose. Preferencialmente, utiliza-se na 1ª fase um anticoccidiano sintético que vai eliminar grande parte das eimérias, em uma idade em que se nota um aumento do desafio. Na 2ª etapa do programa utiliza-se o ionóforo que permite o escape de alguns coccídios que completaram o ciclo, proporcionando o aparecimento de lesões na mucosa intestinal, mas com a vantagem de beneficiar enormemente o desenvolvimento da imunidade celular. Na associação de medicamentos sintéticos e ionóforos, há sinergismo entre os medicamentos adicionados em uma formulação, colocando-se, geralmente, anticoccidiano sintético e o ionóforo, como, por exemplo, a narasina e a maduramicina associadas à nicarbazina em formulações comerciais diferentes. Na 2ª fase utiliza-se um ionóforo para o controle da doença com grande sucesso. O uso de medicamentos combinados em ambas as fases é altamente desejável e eficaz, pois neste caso há diminuição das concentrações preventivas em relação ao uso dos mesmos medicamentos quando não estão combinados. Acredita-se que haja sinergismo entre estes compostos quando são associados.

No tratamento preventivo as concentrações dos agentes são bastante reduzidas:

- Associação nicarbazina e narasina; a proporção é de 40:40 ppm ou 50:50 ppm
- Associação nicarbazina e maduramicina; a proporção é de 50:50 ppm.

Rotação de medicamentos

A rotação dos medicamentos destinados ao controle da coccidiose aviária é fundamental nas diferentes regiões de produção avícola. Os programas de rotação são executados a cada 6 ou 12 meses, dependendo do grau de desafio e aparecimento de resistência, que de alguma forma possam comprometer a utilização de um determinado medicamento. O uso frequente de rotações de programas retarda o aparecimento de resistência. Nos programas de rotação utiliza-se geralmente um mesmo medicamento em programas duais ou contínuos por vários meses, e após o término desses períodos, realizam-se avaliações para a determinação da eficiência dos medicamentos e dos programas. Isso geralmente ocorre devido às dificuldades de mudanças frequentes nos programas e medicamentos (Quadro 45.10).

QUADRO 45.10 Programas de controle de coccídios utilizados na avicultura.

Medicamentos anticoccidianos	
1ª fase	**2ª fase**
Sintéticos	Ionóforos
Nicarbazina, robenidina	Salinomicina, monensina, maduramicina
Halofuginona, diclazurila	Narasina, lasalocida, senduramicina
Ionóforos	Ionóforos
Todas as combinações possíveis	Todas as combinações possíveis
Associações	Ionóforos
Maduramicina + nicarbazina	Todos, exceto a maduramicina
Narasina + nicarbazina	Todos, exceto a narasina

Toxicidade dos medicamentos anticoccidianos

As reações tóxicas causadas pelos medicamentos anticoccidianos ocorrem nas diferentes espécies animais, incluindo as aves comerciais. Geralmente, os casos de intoxicações são decorrentes do consumo de níveis elevados dos medicamentos associados a diferentes causas, que podem ser de ordem técnica, uso incorreto em algumas espécies animais, erros na formulação das misturas para rações e ainda o emprego inadvertido em determinadas fases de produção, como, por exemplo, na época da postura de ovos. A monensina é frequentemente associada a quadros de toxicose em frangos de corte devido ao erro na dosificação do medicamento na ração. A lasalocida, a salinomicina e a narasina também são passíveis de causar síndrome tóxica, com sinais clínicos e lesões semelhantes à da monensina. Um outro ponto relevante nos processos tóxicos são as interações dos medicamentos anticoccidianos com os outros medicamentos de uso frequente na avicultura, como melhoradores do desempenho zootécnico e antimicrobianos (Quadro 45.11).

Ionóforos

Os ionóforos são antibióticos poliéteres que carreiam íons mono- e bivalentes através da membrana celular. Os níveis tóxicos dos ionóforos estão relacionados com a saída de K^+ e a entrada de Ca^{2+} intramitocondrial, principalmente nos miócitos, causando a morte celular. As intoxicações por ionóforos variam de acordo com a espécie e a idade do animal. Os equinos e os perus são altamente suscetíveis aos ionóforos, em comparação

com os frangos de corte, que são relativamente tolerantes. Os sinais de intoxicação caracterizam-se por anorexia, depressão, fraqueza, movimentos relutantes, paralisia de pernas e dispneia. A mortalidade é variável, mas pode atingir até 70% do plantel em casos de intoxicação aguda.

A monensina é altamente letal para equinos e perus, nos quais se observam ataxia, paralisia e paresia de pernas. O peso corporal é seriamente afetado, com elevado índice de refugagem de aves, devido à diminuição de ingestão de ração.

A lasalocida provoca diminuição no ganho de peso e interfere na fertilidade de matrizes pesadas na fase de recria. Em perus, observam-se diminuição no desenvolvimento e alteração da frequência cardiorrespiratória.

QUADRO 45.11 Interações tóxicas dos ionóforos com outros medicamentos de uso terapêutico e preventivo.

Medicamento	Concentração indicada (ppm)	Via de administração	Ionóforo	Concentração tóxica (ppm)
Tiamulina	250	Água	Monensina	100 a 125
			Narasina	70
			Salinomicina	60
Oleandomicina	35	Água	Monensina	80
Eritromicina	200	Água	Monensina	120 a 125
Sulfametazina	750	Água	Monensina	120
Sulfaquinoxalina	200	Água	Monensina	120
Sulfadimetoxina	500	Água	Monensina	120
			Lasalocida	125
Furazolidona*	800	Ração	Monensina	120 a 240
			Lasalocida	125 a 250
Furazolidona*	200	Água	Monensina	120
			Lasalocida	125
Cloranfenicol*	500	Água	Monensina	100
			Narasina	70
			Salinomicina	60
			Lasalocida	80 a 100

*Proibido em animais de produção.

A intoxicação por narasina provoca alteração na ingestão de alimentos, degeneração muscular com miocitose e aumento de células adiposas no coração. A mortalidade em perus é observada nas concentrações de 28 a 43 ppm com lesão muscular, incoordenação, ataxia, anorexia e paralisia em algumas situações.

A salinomicina é tóxica para equinos, e nos casos de intoxicação observam-se cólicas, anorexia, fraqueza muscular, edema facial, sialorreia e parada circulatória. O quadro clínico de intoxicação em perus ocorre com concentrações inferiores a 50 ppm, com dispneia, ataxia, febre e mortalidade. Há redução na produção de ovos, diminuição na eclodibilidade e no ganho de peso de frangos e aves de postura.

Os equídeos são muito suscetíveis à maduramicina, ao passo que os cavalos são mais tolerantes à concentração de 5 ppm. Surtos graves de toxicidade têm sido descritos também em bovinos, ovinos que receberam cama de frango, procedentes de aves tratadas com maduramicina.

A senduramicina não é tóxica para equinos e aves, mas em casos esporádicos pode-se observar deficiência no empenamento e no ganho de peso das aves.

Nicarbazina

O uso da nicarbazina em determinadas situações pode causar retardo no crescimento dos frangos e aumentar a suscetibilidade ao estresse pelo calor, devido à interferência nos mecanismos termorreguladores, e, em consequência, há mortalidade. Nas aves de postura em produção, há diminuição na eclodibilidade, aumento de DNC (N, N'-bis[(4-nitrofenil] ureia, um dos componentes da nicarbazina) no ovo, despigmentação da casca e queda na postura. Observam-se também dispneia e hipertermia. A nicarbazina deve ser utilizada na 1ª fase do programa de controle da coccidiose.

Halofuginona

O quadro clínico de intoxicação por halofuginona ocorre com depressão da frequência cardiorrespiratória e cianose. O trato gastroentérico é seriamente acometido por diarreia e gastrenterite mucoide. Há diminuição na ingestão de ração e no ganho de peso. Em perus, pode-se observar alteração na palatabilidade.

Amprólio associado ao etopabato

Nos casos de intoxicação por amprólio, observam-se sinais clínicos de deficiência de tiamina (vitamina B_1) e diminuição na qualidade do ovo. O etopabato em níveis tóxicos reduz o peso total do ovo, interfere na eclodibilidade de ovos férteis, com diminuição da produção.

Desenvolvimento de resistência aos medicamentos anticoccidianos

O desenvolvimento de resistência pelas diferentes eimérias de importância clínica para as aves comerciais está diretamente ligado às características farmacológicas de cada medicamento, tempo de exposição, prevenção e rotatividade dos medicamentos utilizados. A necessidade do uso contínuo de medicamentos anticoccidianos na alimentação das aves predispõe os coccídios ao desenvolvimento de resistência. Para que haja resistência, é necessário apenas que alguns esporozoítos escapem da ação do medicamento para recomeçar o ciclo assexuado que culminará no desenvolvimento de milhares de outros coccídios com características de resistência semelhantes para um determinado medicamento. Os medicamentos que atuam nos estágios iniciais são mais suscetíveis ao desenvolvimento de resistência, enquanto aqueles que suprimem os coccídios nos estágios de esquizogonia prolongam o tempo para o aparecimento de resistência. Alguns medicamentos, por causa do aparecimento de resistência, permaneceram apenas 1 ano no mercado, como, por exemplo, a diclazurila, que foi reintroduzida recentemente no mercado, as quinolonas e outros. Os métodos integrados de uso dos medicamentos anticoccidianos têm minimizado o desenvolvimento de resistência a muitos compostos que foram desenvolvidos há mais de 20 anos. Atualmente, já é possível detectar amostras de coccídios resistentes aos diferentes medicamentos anticoccidianos.

COCCIDIOSE E ANTICOCCIDIANOS EM OUTRAS ESPÉCIES DE ANIMAIS DOMÉSTICOS

Perus

Muitos compostos originalmente utilizados em frangos são eficazes em perus, embora nem todos estejam disponíveis ou aprovados para uso pelas autoridades regulatórias nos diferentes países. Os primeiros compostos que mostraram ser eficazes foram as sulfas. Neste grupo a sulfaquinoxalina tem demonstrado melhores resultados, e quando associada com amprólio pode ser utilizada para o tratamento de perus que apresentam sinais clínicos de coccidiose. Outros medicamentos sintéticos têm demonstrado atividade anticoccidiana em perus como a arprinocida, o buquinolato, o clopidol, o decoquinato, a diclazurila, o etopabato,

a halofuginona, a nicarbazina, a robenidina, a toltrazurila e o zoalene. O aditivo zootécnico roxarsona e outros arsenicais têm demonstrado alguma eficácia. Dentre os ionóforos, a monensina tem sido utilizada amplamente para o controle da coccidiose em perus, assim como a lasalocida e a maduramicina. Os medicamentos aprovados para utilização em perus nos EUA e na UE são apresentados no Quadro 45.12.

Suínos

Uma espécie de *Isospora* e oito espécies de *Eimeria* têm sido relatadas em infecções que acometem suínos. Leitões até 15 dias são infectados por *Isospora suis*, que produz enterite e, consequentemente, diarreia. Em leitões afetados gravemente, as lesões histológicas compatíveis com atrofia e enterite fibrinonecrótica podem ser encontradas no jejuno e íleo. Algumas eimérias (*E. scabra*, *E. neodebliecki* e *E. spinosa*) têm sido associadas com episódios de diarreia, com menos frequência que *Isospora*.

QUADRO 45.12 Anticoccidianos aprovados para o controle da coccidiose em perus nos EUA e na União Europeia (UE).

Anticoccidiano	Dose aprovada para utilização (ppm)		Tipo
	EUA	UE	
Amprólio	125 a 250	–	S
Diclazurila	1	1	S
Halofuginona	1,5 a 3	2 a 3	S
Lasalocida	75 a 125	90 a 125	I
Maduramicina	–	5	I
Monensina	59,5 a 99,2	60 a 100	I
Robenidina	–	30 a 36	S
Sulfadimetoxina + ormetroprima	62,5 + 37,5	–	S
Zoalene	125 a 187,6	–	S

S: sintético; I: ionóforo. Adaptado de Chapman, 2008.

A faixa etária mais suscetível à coccidiose é a que vai de 5 a 15 dias de idade. O uso do amprólio pode prevenir a doença, e a sulfaguanidina na dose de 0,22 mg/kg impede o aparecimento do quadro clínico e a eliminação de oocistos pelas fezes. A toltrazurila tem sido utilizada, em animais jovens, para o tratamento de enterites causadas por eiméria (Quadro 45.13). Entretanto, deve ser salientado que se recomendam para essa espécie animal rigorosas medidas sanitárias para o controle desta protozoose.

Bovinos e bubalinos

Dentre as espécies de *Eimeria* que acometem os bovinos, três são particularmente patogênicas: *E. bovis*, *E. zuernii* e *E. auburnensis*, cujas infecções se manifestam por diarreia sanguinolenta, anemia, desidratação, anorexia e retardo no crescimento. Os casos mais graves ocorrem em animais jovens até 1 ano de idade; mais raramente em animais adultos não expostos previamente à infecção, ou ainda em animais confinados para engorda ou estabulados para parição. Os surtos geralmente ocorrem dentro do primeiro mês de vida, quando os bezerros estão confinados, sendo o período de incubação entre 17 e 21 dias.

Dentre os medicamentos anticoccidianos encontrados no mercado, os que têm demonstrado melhores resultados são o amprólio e o decoquinato, embora outros medicamentos apresentem eficácia no tratamento

das coccidioses desses animais, como se pode verificar no Quadro 45.13. O amprólio age sobre os esquizontes de primeira geração. É eficaz tanto para animais jovens quanto para adultos, podendo ser administrado como preventivo na ração ou na água de bebida nas doses de 5 mg/kg/dia, durante 28 dias, ou terapeuticamente, de 10 mg/kg/dia, durante 5 dias. Não é recomendado seu uso no período de 24 h antes do abate.

O decoquinato atua sobre o esporozoíto, interferindo no transporte de elétrons do sistema citocromo mitocondrial. É recomendado nas seguintes doses: 6,25 mg/kg/dia, durante 4 meses, ou 20 mg/kg de peso corporal em dose única e ainda 10 mg/kg/dia, durante 10 dias, apresentando ampla faixa de segurança, porém não deve ser administrado a vacas prenhes ou a bezerros lactentes. Como preventivo deve ser utilizado na dose de 0,5 mg/kg/dia, durante 28 dias ou mais.

A monensina tem-se mostrado eficiente na dose de 1 mg/kg/dia, durante 33 dias, para a prevenção de infecções leves, com a vantagem de apresentar melhor palatabilidade e proporcionar maior ganho de peso, podendo ser adicionada na ração na proporção de 10 a 30 g/ton. Embora ainda utilizadas, as sulfonamidas não são de todo eficazes, podendo atuar apenas como preventivo (Quadro 45.13).

Ovinos e caprinos

Infecções causadas por algumas espécies de *Eimeria* são importantes em ovinos: *E. ovina*, *E. ovinoidalis* e *E. ahsata*. Em caprinos, *E. arloingi* e *E. christenseni* têm sido citadas como causadoras de diarreia em animais jovens.

QUADRO 45.13 Doses e efeitos tóxicos de medicamentos anticoccidianos empregados no tratamento de diferentes espécies de mamíferos.

Medicamento	Espécie						
	Suíno	Bovino	Ovino	Caprino	Cão	Coelho	Equino
Amprólio*	15 a 75 mg/kg	5 a 10 mg/kg	55 mg/kg	55 mg/kg	300 mg/kg	–	–
Decoquinato*	300 ppm	10 mg/kg/10 d	4 mg/kg/du	5 mg/kg/du	15 mg/kg/10 d	–	375 ppm
Diclazurila	15 mg/kg/du	15 mg/kg/du	60 mg/kg/du	80 mg/kg/du	5 a 20 mg/kg/du	2 a 20 mg/kg/7 d	1 mg/kg/6 d
Halofuginona	3 ppm	–	–	–	1,25 ppm	3 ppm	–
Lasalocida	21 mg/kg/du	1 a 10 mg/kg/du	75 a 125 ppm/du	–	2,5 a 5 mg/kg/7 d	100 ppm	Tox
Maduramicina**	5 ppm	5 ppm	5 ppm	–	5 ppm	máx. 5 ppm	5 ppm
Monensina*	–	1 mg/kg/dia e Pc	–	–	–	–	–
Narasina	Tox	Tox	Tox	Tox	Tox	Tox	Tox
Nicarbazina	–	–	–	–	–	–	–
Robenidina	132 ppm	33 a 66 ppm	33 ppm	–	33 ppm	33 ppm	33 ppm
Salinomicina	Tox	20 ppm	40 ppm	–	1 mg/kg/du	–	Tox
Toltrazurila*	10 a 15 mg/kg/3 d	10 a 15 mg/kg/3 d	10 a 15 mg/kg/3 d	10 a 15 mg/kg/3 d	10 a 15 mg/kg/3 d	10 a 15 mg/kg/3 d	10 a 15 mg/kg/3 d

Tox: tóxico para espécie; –: sem indicação terapêutica para a espécie; du: dose única; d: dose diária recomendada; Pc: indicado como promotor de crescimento. *Medicamentos mais utilizados no tratamento de coccidiose. **Tóxica para equídeos, exceto cavalos.

Casos clínicos de eimeriose surgem apenas quando esses animais ficam confinados, seja para engorda, seja no período de parto. Como preventivo, é recomendada em cabras a monensina em uma proporção de 20 g por tonelada de alimento. O tratamento é semelhante àquele preconizado para os bovinos, variando apenas quanto à dose. O Quadro 45.13 lista outros medicamentos anticoccidianos que podem ser utilizados nesses animais.

Coelhos

A coccidiose é uma doença comum nos coelhos e apresenta distribuição mundial. Os animais que se recuperam da doença são portadores. Existem duas formas da doença em coelhos: a hepática, causada por *E. stiedae*, e a intestinal, causada por *E. magna, E. irresidua, E. media, E. perforans* ou outras espécies de eimérias. Tanto a forma hepática como a intestinal são transmitidas pela ingestão de oocistos esporulados, geralmente nos alimentos ou água contaminados.

Na coccidiose hepática, a gravidade da doença depende do número de oocistos ingeridos. Os animais podem ter a infecção sem sinais evidentes ou, em alguns casos, a morte pode aparecer subitamente. Os coelhos jovens são os mais suscetíveis; geralmente apresentam anorexia, falha do crescimento, embora a doença possa ser assintomática.

A doença na forma de coccidiose intestinal pode estar presente em todas as criações de coelhos, independente da higiene das instalações. As infecções são leves e não se observam sinais clínicos.

As coccidioses hepática e intestinal observadas nesta espécie animal podem ser controladas pelo uso de sulfaquinoxalina a 0,025% na ração, durante 30 dias, ou 0,1% durante 2 semanas. Embora as sulfas, em geral, sejam eficientes no controle da infecção, medidas de higiene das instalações de animais jovens são primordiais. A sulfacloropirazina, quando administrada a 0,1% na água de bebida de coelhos com 1 mês de idade e até 2 meses, atua de maneira profilática.A coccidiose hepática pode ser prevenida com o uso de sulfaquinoxalina a 0,02% na água de bebida, durante 3 a 4 semanas, ou de sulfametazina a 1% na ração. A sulfadimetoxina, administrada em doses orais de 75 mg/kg durante 3 dias, com 7 dias de intervalo por três períodos, tem-se mostrado eficaz. O uso de outros medicamentos pode ser observado no Quadro 45.13.

Cães e gatos

Os cães e gatos são suscetíveis a diferentes espécies de coccídios. Nos cães e gatos, têm sido relatadas espécies de *Isospora*, *Sarcocystis* e *Hammondia*, e somente em gatos *Toxoplasma* e *Besnoitia*. O coccídio mais comum que afeta estes animais é o do gênero *Isospora*, e pode infectar outras espécies animais. *Isospora rivolta* e *I. felis* infectam gatos; nos cães, as espécies mais importantes são *Isospora canis*, *I. burrowsi*, *I. neorivolta* e *I. ohioensis*.

Animais jovens submetidos a regime de confinamento ou a estresse podem sofrer infecções clínicas por *Isospora* sp., *Cystoisospora* sp., *Besnoitia, Toxoplasma, Hammondia* e *Sarcocystis*. Mais de 22 espécies de coccídios afetam o trato intestinal de cães e gatos; exceto *Cryptosporidium parvum*, todas as outras espécies são específicas do hospedeiro. Os coccídios mais comuns pertencem ao gênero *Cystoisospora*; duas espécies infectam gatos (*C. felis* e *C. rivolta*) e quatro infectam cães (*C. canis, C. ohioensis, C. burrowsi* e *C. neorivolta*).

Os filhotes lactentes podem eliminar oocistos por até 5 semanas, enquanto os desmamados eliminam durante 2 semanas. Os sinais clínicos mais comuns são a diarreia e a desidratação. Em gatos, na maioria das vezes, os coccídios são eliminados espontaneamente.

Em gatos afetados, a associação sulfa com trimetoprima pode ser usada na dose máxima de 60 mg/kg, por 1 semana. Para tratamento sintomático, pode-se utilizar a sulfadimetoxina (pela via oral ou parenteral) na dose de 50 mg/kg no primeiro dia de tratamento e 25 mg/kg, diariamente, por 2 ou 3 semanas. O amprólio pode ser empregado como preventivo em fêmeas adultas 10 dias antes do parto, na proporção de 30 mℓ da solução de amprólio a 9,6% em 3,8 ℓ de água de bebida, porém seu uso não foi ainda aprovado em alguns países.

Equinos

Como mencionado anteriormente, os equinos são altamente suscetíveis a intoxicação causada pelos ionóforos.

O Quadro 45.13 mostra os anticoccidianos que são empregados para o tratamento da coccidiose nestes animais, bem aqueles que são tóxicos e, portanto, não são recomendados para equinos.

VACINAS PARA O CONTROLE DA COCCIDIOSE AVIÁRIA

A maioria das vacinas para o controle da coccidiose aviária atualmente disponíveis para uso são formulações que apresentam múltiplas espécies vivas de *Eimeria*. Sucintamente, as vacinas vivas anticoccidianas pertencem a dois grandes grupos: aquelas contendo parasitos vivos selvagens e as vacinas vivas atenuadas.

As de primeira geração, introduzidas em 1952, são formulações contendo parasitos vivos selvagens, como por exemplo, Coccivac®-B e D e Immucox®, as quais estão ainda disponíveis no comércio atualmente. Essas vacinas estão embasadas na exposição controlada dos frangos a pequeno número de oocistos virulentos que iniciam a infecção e induzem uma resposta imune protetora natural. Embora eficaz e ainda utilizada em alguns setores da indústria avícola, seu uso requer cuidados para evitar a ocorrência da doença. A administração de altas doses pode causar um efeito negativo direto na conversão alimentar ou até mesmo sinais clínicos de coccidiose hemorrágica, causando a má absorção de nutrientes; por outro lado, a administração de pequenas doses pode deixar as aves desprotegidas contra grande número de oocistos excretados por outras aves do lote.

A segunda geração de vacinas vivas atenuadas foi introduzida no final dos anos 1980 e início dos anos 1990; são exemplos a Paracox® (atenuada para seleção de precocidade, licenciada inicialmente em 1989) e a Livacox® (atenuada para seleção de precocidade ou adaptação em ovos, licenciada em 1992). A primeira contém parasitos que foram selecionados por ter um ciclo de vida mais rápido (desenvolvimento mais precoce), com reduzido período pré-patente, baixa capacidade reprodutiva e, consequentemente, redução da patogenicidade. Esses parasitos foram selecionados através de passagens múltiplas *in vivo* para serem capazes de completar seus ciclos de vida entre 13 e 33 h, sendo mais rápidos que seu progenitor e retendo sua completa capacidade imunoprototera; no entanto, perdem uma ou duas séries de esquizogonias, tornando-os incapazes de causar doença. A Livacox® e correlatas apresentam um pequeno número de parasitos atenuados, tendo sido desenvolvidas pela passagem seriada em ovos embrionados, resultando em parasitos menos patogênicos para frangos que seu progenitor selvagem. Devido às limitações para produção destas vacinas, as mesmas são empregadas principalmente para reprodutores e poedeiras. Tentativas para obtenção de vacinas comercialmente viáveis para a indústria de frangos de corte estão sendo feitas, mas o consumo ainda é pequeno, cerca de 10% do setor.

Uma terceira geração de vacinas começou a ser pesquisadas mais recentemente, visando à busca de antígenos dos parasitos ou de genes que os codifiquem; esses produtos são denominados “vacinas subunidades”. Contudo os avanços nesta área ainda são limitados, refletindo a dificuldade em identificar os melhores candidatos e as limitações para testar sua imunogenicidade. A única vacina comercialmente disponível é a CoxAbic®, uma vacina subunidade preparada de antígenos proteicos purificados da fase gametócito de *Eimeria maxima*. As pesquisas recentes mostram que é provável que mais de um antígeno seja necessário para induzir uma imunidade sólida contra cada espécie de *Eimeria*, sugerindo que a covacinação com candidatos múltiplos ou novos produtos devam ser obtidos para fazer parte de futuros programas de vacinação.

OUTRAS PROTOZOOSES

Histomoníase

Histomonas meleagridis é parasito do ceco e fígado de perus e galinhas, constituindo-se estas últimas em importante fonte de infecção para os perus. Nos perus foi descrita por primeira vez em 1893 por Cushman. Seu principal vetor são os ovos de um helminto, *Heterakis gallinarum*, contaminado com o parasito. Surtos dessa parasitose podem atingir grandes proporções, a ponto de dizimarem até 90% dos perus jovens. Estudos demonstraram que a histomoniáse pode disseminar-se por contato direto em um lote de perus, provavelmente pelo fenômeno de *cloacal drinking*. Esta transmissão não foi demonstrada em frangos, o que confirma a dependência de *Heterakis gallinarum* como fonte de infecção. Em aves gnotobióticas observou-se que

Histomonas necessita da presença de alguma bactéria para tornar-se patogênica, como por exemplo, *E. coli*, *Bacillus subtilis* e *Clostridium* spp.

H. meleagridis, bem como *Trichomonas* e *Giardia*, produzem energia através de um processo anaeróbico, com participação de organelas especiais denominadas hidrogenomas. Ainda não existe maneira de inteferir neste processo, visando à obtenção de agentes terapêuticos.

O uso preventivo de benzimidazóis pode ser benéfico para as aves, evitando-se a fonte de infecção, mas este procedimento não tem nenhum valor após o início do surto.

A proibição de aditivos nas rações pela UE e a disponibilidade de um único arsenical nos EUA têm resultado na ocorrência de histomoníase em perus, com mortalidades variando de inferior a 10%, na maioria dos casos, podendo chegar a 100%, com influência sazonal e frequência maior em aves entre 4 e 8 semanas de idade. Há vários estudos que relatam também sinais clínicos graves em frangos, especialmente naqueles criados livremente, sendo observado aumento da mortalidade e queda da produção de ovos em poedeiras, o que sugere que estas aves não são somente reservatórios assintomáticos. Outras especiés como faisões, perdizes e codornas são importantes hospedeiros. Por outro lado, patos e avestruzes mostram alta resistência à doença, embora possam contribuir para a transmissão do parasito.

As estratégias de tratamento e profilaxia dessa protozoose, no atual cenário de redução e proibição de aditivos em rações, deixam três diferentes abordagens que podem ser realizadas para preencher este vazío: uso de antimicrobianos e arsenicais que tenham certa atividade contra este protozoário, uso de produtos originários de plantas e, finalmente, desenvolvimento de vacinas.

Antimicrobianos e arsenicais

Desde a descrição dos nitroimidazóis (p. ex., metronidazol) como eficazes para combater *Histomonas meleagridis*, estas sustâncias mantiveram seu potenciasl de efetividade contra este parasito, com poucos relatos de cepas resistentes. Os surtos podem ser controlados com o uso de nitroimidazóis na concentração de 600 a 800 ppm em água de bebida, durante 7 dias. É necessário um período de carência de 4 a 5 dias. Para tratamento preventivo, podem-se utilizar arsenicais como a carbazona, entre 250 e 375 ppm, ou a nitarsona, a 187,5 ppm, na ração. Ambos os arsenicais exigem um período de carência de 5 dias.

A paramomicina (aminoglicosídio) também se mostrou eficaz para reduzir a mortalidade e a gravidade das lesões em perus, além de aumentar o peso corporal e reduzir a transmissão entre aves sentinelas experimentalmente infectadas. Esse antimicrobiano deve ser usado antes da infecção, contudo este uso profilático compulsório levanta preocupação com relação ao desenvolvimento de bactérias resistentes presentes no intestino das aves. Tanto a nitarsona (arsenical) como a paromomicina são efetivos profilaticamente, mas a preocupação em relação à ecologia e à inocuidade para o consumidor estão presentes.

Produtos obtidos a partir de plantas

Com a impossibilidade de uso várias substâncias químicas no tratamento da histomoníase, surgiram como alternativa compostos obtididos a partir de plantas, como *Artemisia annua*. Contudo, achados inconsistentes têm sido obtidos com alguns produtos, como Nastutat®, Protophyt® e Enteroguard®, indicando que nenhuma substância originária de plantas proporciona proteção adequada.

Vacinas

O emprego de vacinas com parasitos atenuados *in vitro* tem demonstrado ser eficiente por diferentes vias de administração, sem interferir no desempenho dos perus, inclusive pode prevenir a queda de postura. Em 2013, observou-se que *Histomonas meleagridis* atenuado por passagens intracloacais de baixa virulência foi eficaz, mostrando efeitos protetores contra histomoníase.

Toxoplasmose

O *Toxoplasma gondii* é um coccídio que parasita o intestino delgado de membros da família *Felidae*, inclusive do gato doméstico. Estes animais constituem os hospedeiros definitivos deste parasito, portanto eliminam seus oocistos nas fezes e contaminam o meio ambiente. Após um período de 1 a 5 dias, os oocistos esporulam,

tornando-se infectantes para um grande número de espécies de animais de sangue quente, inclusive o próprio gato e o homem. Nestes animais, hospedeiros intermediários, os esporozoítos liberados dos oocistos penetram nas células intestinais e se multiplicam. Invadem também linfonodos, onde formam taquizoítos que se espalham por todos os tecidos do hospedeiro, inclusive cérebro, músculos estriados e fígado. Pode também ocorrer migração transplacentária da mãe para o feto; este mecanismo de infecção tem maior ou menor importância de acordo com a espécie animal. Nos seres humanos, por exemplo, ele é o mecanismo de infecção mais comum, merecendo especial atenção. O diagnóstico deve basear-se nos sintomas, sobretudo em provas sorológicas.

Para o tratamento, em regra, recomenda-se a clindamicina, que é bem absorvida quando administrada pela via oral. Liga-se facilmente às proteínas plasmáticas, distribuindo-se por vários tecidos, inclusive atravessa a barreira placentária, porém não atinge o sistema nervoso central. Para cães com toxoplasmose sistêmica, recomenda-se a dose de 10 a 40 mg/kg pela via oral, dividida em 3 a 4 vezes/dia; para gatos, recomendam-se 40 mg/kg pela via oral, divididos em 3 vezes/dia, durante 14 dias.

Babesiose

A babesiose é causada por um parasito hemotrópico do gênero *Babesia*, família Babesiidae, ordem Piroplasmida, membro do filo Apicomplexa; é transmitido por carrapatos infectados. Existem muitas espécies de *Babesia* que afetam o gado bovino, cães, cavalos e roedores. Dentre as várias espécies que ocorrem em animais domésticos das regiões tropicais e subtropicais, algumas são encontradas no Brasil, causando doenças em seus respectivos hospedeiros: *B. vogeli* e *B.* gibsoni em cães; *B. bigemina* e *B. bovis* em bovinos e bubalinos; *B. equi* e *B. caballi* em equinos. Estes parasitos causam uma síndrome similar à malária nos humanos, incluindo febre, hemólise e hemoglobinúria.

Ao que se sabe, animais de áreas onde há estabilidade enzoótica para essas parasitoses adquirem a infecção sem apresentar sintomatologia clínica aguda. O mesmo não ocorre com animais de regiões indenes, que, quando introduzidos em uma área onde existe o hematozoário, sofrem a doença de forma grave, chegando por vezes ao óbito. Os animais que sobrevivem à infecção tornam-se portadores do parasito e se constituem em fonte de infecção para outros animais.

O controle adequado dessa hemoparasitose envolve o uso de antiprotozoários associado ao controle da população de vetores (carrapatos). Esta última deve ser mantida em nível baixo, de maneira a permitir que pequenas quantidades de *Babesia* sejam inoculadas nos hospedeiros, mantendo-os, portanto, em condições de premunição.

Alguns medicamentos usados para o tratamento da babesiose, como, por exemplo, o azul de tripan e os derivados do quinurônio, foram atualmente substituídos por outros mais eficientes e com maior margem de segurança. Dentre os medicamentos usados nos dias de hoje, destacam-se os apresentados a seguir.

Derivados das diamidinas

Este grupo tem como principal representante o diminazeno, cujo nome químico é 4,4'-diazoaminodibenzamidina ou 4,4' diamidinodiazoaminobenzeno; como produtos veterinários disponíveis no comércio têm-se o Ganaseg®, o Diminazine B12®, dentre outros. Parece que as diamidinas agem de forma semelhante às pentamidinas, acumulando-se no fígado e rins e entrando na circulação fetal. Pequenas quantidades ficam acumuladas no sistema nervoso central durante alguns meses.

Ao que tudo indica, as diamidinas interferem na glicólise aeróbica do parasito e na sua síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA), o que explicaria as degenerações observadas nos mesmos, logo após instituição do tratamento. Estes medicamentos são bem tolerados pelos vertebrados, podendo algumas vezes ser observados efeitos colaterais como: tremor muscular, salivação, diarreia, queda da pressão sanguínea e pulso acelerado. Não causam efeitos parassimpatomiméticos tampouco danos hepáticos, desde que administrados nas doses recomendadas. As diamidinas atuam sobre todas as espécies de *Babesia*, sendo menos eficientes contra *B. bovis* e *B. caballi*.

A dose terapêutica para bovinos é de 3,5 mg/kg, por via subcutânea ou intramuscular. Para equinos, a dose preconizada é de 5 mg/kg, por via intramuscular, por 2 dias consecutivos, devendo essa dose ser rigorosamente controlada. Para cães recomenda-se uma única dose de 5 mg/kg, por via intramuscular ou subcutânea.

Quanto à toxicidade, tem-se que doses terapêuticas múltiplas em cães podem causar lesões nervosas graves, principalmente no nível do cerebelo, mesencéfalo e tálamo, além de degeneração gordurosa no fígado, rins, miocárdio e musculatura esquelética. Em bovinos, as degenerações gordurosas são mais intensas, ao passo que as lesões nervosas podem passar despercebidas. Não se conhece exatamente como as diamidinas atuam no organismo dos equinos.

Derivados das carbanilidas

O principal representante deste grupo é o imidocarbe, cujo nome químico é N,N'2-bis [3-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-fenil] ureia), sendo comercializado como produto veterinário com os nomes de Imidocarb®, Imizol®, Diazen®, Virbazene®, dentre outros.

O imidocarbe é capaz de agir sobre todas as espécies de *Babesia*; parece atuar no núcleo do parasito, promovendo alterações no seu número e tamanho, e no citoplasma. Este composto apresenta tendência de se depositar no rim e é reabsorvido de forma inalterada, sendo biotransformado no fígado. Também pode atuar de maneira profilática contra várias espécies de *Babesia*, principalmente as de bovinos.

O imidocarbe é recomendado em aplicação única de 1 a 3 mg/kg, por via subcutânea ou intramuscular para bovinos, dose esta capaz de inibir a parasitemia por *B. bigemina* e *B. bovis*; doses de até 5 mg/kg podem ter efeito esterilizante. Este derivado carbanilida tem o inconveniente de deixar resíduos por até 170 dias nos rins e fígado, requerendo um período de carência de no mínimo 30 dias em animais destinados ao consumo. Doses maiores que as recomendadas (5 mg/kg)causam irritação no local de aplicação, quando se utiliza a via subcutânea.

Para equinos com infecção por *B. caballi* recomenda-se imidocarbe na dose de 2 mg/kg/dia, por via intramuscular, em 2 dias consecutivos. Em casos de infecção por *B. equi*, a dose é de três aplicações de 4 mg/kg, por via intramuscular, com intervalo de 24 h entre as doses.

Outro derivado das carbanilidas é a amicarbilida (di-isotionato de 3,3'-diamidino-carbanilida), que é indicada na dose de 5 mg/kg subcutânea ou intramuscular para bovinos, recomendando-se repetir a dose quando houver hemoglobinúria por mais de 24 h após o tratamento. Tem a capacidade de reduzir a parasitemia e a mortalidade, porém, se o tratamento for instituído apenas após o quarto dia de febre, em casos de infecção por *B. bovis* pode desenvolver-se babesiose cerebral.

A amicarbilida atua sobre ambas as espécies de *Babesia* que acometem os equinos, e a dose terapêutica recomendada é de 8,8 mg/kg, por via intramuscular durante 2 dias consecutivos. Doses cinco vezes maiores do que a terapêutica causam morte do animal, com extensa necrose do fígado e dos túbulos renais.

Em cães, pode-se fazer uso tanto do imidocarbe na dose de 2 a 3 mg/kg, por via intramuscular ou intravenosa em dose única, ou ainda 5 a 6,6 mg/kg, por via subcutânea ou intramuscular em intervalo de 2 a 3 semanas.

A fenamidina (4,4'-diamidinodifenil éter) é também um derivado das carbanilidas e tem sido indicada para cães na dose de 15 mg/kg/dia, por via subcutânea, em 2 dias consecutivos.

Atualmente, pesquisas para sequenciar genomas estão em andamento como parte do desafio para identificar diferenças genéticas que seriam alvos potenciais de novos medicamentos, que, por exemplo, atuassem em genes essenciais e específicos dos parasitos, ou em suas vias metabólicas ou mecanismos de regulação de genes específicos dos parasitos, como as babésias.

Anaplasmose

Ocorre em bovinos, geralmente associada à babesiose, resultando em grandes perdas para a pecuária, sendo transmitida pelo mesmo vetor. Insetos hematófagos como os tabanídeos também têm sido apontados como potentes transmissores mecânicos. A presença do *Anaplasma* em baixos níveis na circulação sanguínea faz com que o organismo hospedeiro produza anticorpos suficientes para conferir-lhe um estado de proteção (premunição). Vários tipos de vacinas (mortas e atenuadas) vêm sendo desenvolvidos e utilizados, porém o uso de agentes químicos (medicamentos) continua sendo de capital importância no controle de surtos da doença. Dentre os vários medicamentos testados, dois são os mais amplamente usados: imidocarbe e tetraciclinas.

Imidocarbe

É recomendado na dose de 3 mg/kg. Embora o tratamento não implique esterilização, uma ou mais recaídas leves permitem que o hospedeiro chegue à condição de premunido. Seu uso fica restrito por ocasionar resíduos de longa duração em animais de produção.

Tetraciclinas (tetraciclina, clortetraciclina e oxitetraciclina)

Atuam eficazmente contra a anaplasmose clínica. Sua administração em estágio precoce da doença permite alto índice de recuperação; entretanto, quando há baixos valores de hemoglobina (< 10%), é conveniente o uso de transfusão lenta de 2 a 4 ℓ de sangue. Observou-se a esterilização dos parasitos utilizando-se oxitetraciclina de longa ação em duas aplicações intramusculares com 1 semana de intervalo, na dose de 20 mg/kg. Resultados satisfatórios também foram obtidos com uma única aplicação por via intramuscular de 20 mg/kg.

Tricomoníase e giardíase

Dentre os protozoários que parasitam os animais domésticos, destacam-se principalmente *Trichomonas foetus* e *Giardia* sp. O *Trichomonas foetus* pode ser um dos fatores limitantes da pecuária. É parasito do trato urogenital de bovídeos, nos quais causa doença de caráter venéreo. Sua transmissão dá-se pela cópula, sendo os touros seus principais transmissores. Nestes, após o período inicial de instalação do parasito, o quadro clínico regride e o animal deixa de apresentar sintomas, mas continua a albergar o parasito, tornando-se portador da infecção. As vacas contaminadas podem apresentar cios irregulares, abortos silenciosos (8 a 16 semanas após cobertura), endometrite com persistente descarga vaginal e/ou piometra. Embora haja desenvolvimento de imunidade, em alguns casos pode-se instalar um quadro de esterilidade permanente nas fêmeas.

A *Giardia* sp., em sua forma parasitária, o trofozoíto, se prende às células epiteliais do intestino delgado, causando-lhes lesões. Em animais jovens, sobretudo cães, altas infestações podem causar enterites, com episódios intercalados de parada do trânsito intestinal (constipação intestinal) e diarreias. A tricomoníase e a giardíase podem ser tratadas com metronidazol; para a giardíase recomenda-se também o uso de quinacrina.

Metronidazol

Seu nome químico é 1-(α-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol. Após entrar na célula-alvo, interage com o DNA do protozoário, ocasionando perda de sua estrutura helicoidal e quebra das alças dessa estrutura. Pelo fato de ser pouco solúvel em água e etanol, recomenda-se sua administração por via oral. Parte deste medicamento é biotransformada e aproximadamente 50% são excretados inalterados na urina.

O tratamento da tricomoníase bovina é efetuado com metronidazol na dose de 75 mg/kg, por via intravenosa, dividida em três doses a intervalos de 12 h. No caso de touros, além da administração oral, recomenda-se o uso tópico de pomada à base de metronidazol a 5% precedida de uma ducha uretral com 30 mℓ de uma solução de metronidazol a 1%. Para prevenir a reinfecção e melhorar os parâmetros de produção a longo prazo, sugere-se que os terneiros sejam tratados de forma contínua, uma vez que a duração do tratamento parece mais importante que a dose; por outro lado, há risco do desenvolvimento de resistência das cepas de *Giardia*.

Para tratamento da giardíase em cães, o metronidazol é empregado na dose de 25 mg/kg, 2 vezes/dia, durante 5 dias. Para gatos a dose é de 12 a 25 mg/kg, 2 vezes/dia, durante 5 dias. Cães tratados com altas doses de metronidazol tendem a apresentar sinais de intoxicação com consequente disfunção do sistema nervoso central, traduzindo-se clinicamente por ataxia, tremores, nistagmo vertical, opistótono, espasmos da musculatura lombar e dos membros posteriores e cauda caída.

Quinacrina

Também chamada de mepacrina, cujo nome químico é 6-cloro-9-[[4-(dimetilamino)-1-metilbu-til]amino]-2-metoxia-crina. É administrada geralmente por via oral ou, com menor frequência, por via intramuscular. É utilizada nas infecções por *Giardia*.

A quinacrina distribui-se nos tecidos, com tendência a se acumular no fígado, no baço, nos pulmões e nas glândulas adrenais. Sua eliminação faz-se lentamente pela urina, tornando-a de coloração amarelo-escura no

terceiro dia de administração contínua. Quantidades muito pequenas são eliminadas pelas secreções corpóreas (saliva, suor, leite, bile).

É usada sobretudo no tratamento da giardíase canina, recomendando-se para cães de grande porte a dose de 200 mg/animal, três vezes no primeiro dia e duas vezes nos 5 dias subsequentes. Para cães de raças pequenas, a dose é de 100 mg, 2 vezes/dia, no primeiro dia, e 1 vez/dia, durante mais 5 dias. Para filhotes utilizam-se 50 mg, 2 vezes/dia, durante 5 dias. Sugere-se a administração de bicarbonato de sódio para prevenir vômitos. Para cães com fibrilação auricular, a dose de 2,64 mg/kg, por via intravenosa, permite restabelecer o ritmo sinusal normal.

Doses acima das recomendadas podem originar um quadro tóxico, traduzido por vômitos e distúrbios das atividades motora e psicomotora tanto em cães quanto em gatos.

Outro medicamento que tem sido usado para o tratamento da giardíase canina é o **tinidazol**, na dose de 44 mg/dia, durante 3 dias.

Alguns estudos têm demonstrado que anti-helmínticos do grupo dos **benzimidazóis**, como o albendazol e o febendazol, foram eficientes no tratamento da giardíase canina. O albendazol foi utilizado na dose de 25 mg/kg, 2 vezes/dia, durante 2 dias. Entretanto, suspeita-se que esse medicamento tenha efeito teratogênico, não sendo recomendado para fêmeas prenhes. O febendazol foi testado na dose de 50 mg/kg/dia, durante 3 dias, e mostrou-se efetivo para cães. Não foi testado em gatos.

Criptosporidiose

Crysptosporidium é um coccídio que infecta uma ampla variedade de vertebrados, incluindo o homem. O parasito se localiza principalmente no intestino delgado dos mamíferos e das aves. Mais de 20 espécies já foram identificadas; entre elas está o *Cryptosporidium parvum*, que infecta mais de 150 espécies diferentes de mamíferos, sendo a maioria de surtos causada por água contaminada e em ruminantes como fonte de transmissão para o ser humano. *C. bovis* e *C. andersoni* parasitam bovinos, *C. suis* afeta suínos, *C. canis* parasita caninos e *C. felis* é encontrado em gatos. Em aves foram encontrados principalmente *C. baileyi* e *C. meleagridis*.

O maior problema relacionado com esta doença é a ausência de meios eficazes para prevenção e tratamento. Os oocistos são altamente resistentes ao estresse ambiental e a vários desinfetantes, o que torna as medidas higiênicas das instalações zootécnicas geralmente ineficientes para eliminar os oocistos e prevenir a infecção. Mais de 200 sustâncias químicas foram testadas para o combate da criptosporidiose; algumas delas mostraram efeitos promissores, mas nenhuma delas foi capaz de eliminar a infecção completamente ou os sinais clínicos de maneira constante. Alguns compostos reduziram a excreção dos oocistos no meio ambiente, o que reduziu a disponibilidade do parasito e, em consequência, a exposição e infecção de hospedeiros suscetíveis. A combinação de medidas higiênicas e a administração de substâncias químicas eficazes devem ser utilizadas em conjunto para um controle eficaz da criptosporidiose.

Qualquer tratamento que seja proposto contra criptosporidiose depende da imunocompetência do animal. Animais imunocompetentes requerem somente terapia de suporte, porque a infecção em geral é autolimitante. Animais imunossuprimidos frequentemente necessitam de tratamento para eliminar o parasito. Algumas opções terapêuticas para combater a criptosporidiose são apresentadas no Quadro 45.14.

A **nitazoxanida** (Annita® – especialidade farmacêutica de uso humano), em particular, é um antiprotozoário que age inibindo uma enzima do metabolismo do parasito (a piruvato ferrodoxina oxidorredutase); tem sido indicada para o tratamento de criptosporidiose em crianças por diminuir o tempo de duração da doença clínica e reduzir a carga parasitária. Os estudos clínicos mostraram sua atividade contra protozoários (*Cryptosporidium parvum*, *Trichomonas*, *Giardia intestinalis* e *Entamoeba*), helmintos (*Taenia* e *Hymenolepis* spp.) e contra bactérias aeróbicas e anaeróbicas.

QUADRO 45.14 Algumas opções terapêuticas para combater a criptosporidiose.

Medicamento	Espécie animal e dose

Azitromicina	Ruminantes: 1.500 mg/dia por bezerro por 7 dias
	Cães, gatos: 10 mg/kg, pela via oral, cada 24 h até que os sinais clínicos regridam
	Cavalos: 10 mg/kg pela via oral, cada 24 h por 5 dias, e posteriormente a cada 48 h até a regressão dos sinais clínicos
Decoquinato	Bezerros: 2 mg/kg 2 vezes/dia durante 21 dias
Halofuginona	Ruminantes: 0,1 mg/kg por 7 dias
Nitazoxanida	Ruminantes: 15 mg/kg ou 100 mg/animal 2 vezes/dia durante 5 dias em animais de 24 a 47 meses de idade; 200 mg 2 vezes/dia durante 5 dias em animais de 4 a 11 anos de idade
	Cães, gatos: 25 mg/kg pela via oral, cada 12 h por, pelo menos, 7 dias
Paramomicina	Ruminantes: 100 mg/kg por 21 dias
	Cães, gatos: 125 a 165 mg/kg, pela via oral, a cada 12 a 24 h por, pelo menos, 5 dias
	Cavalos: 100 mg/kg, pela via oral, a cada 24 h por 5 dias
Tilosina	Cães, gatos: 10 a 15 mg/kg, pela via oral, a cada 8 a 12 h por 21 dias

Adaptado de Shahiduzzaman e Daugschies, 2012.

BIBLIOGRAFIA

Allen, D.G.; Pringle, J.K.; Smith, D.A. *Handbook of veterinary drugs*. 2 ed. New York, Lippincot-Raven, 1998.

Andrei, E. Compêndio Veterinário. 30 ed. Andrei Editora, São Paulo, Brasil, 1999.

Ashley, J.N.; Berg, S.S.; Lucas, J.M.S. 3,3'-diaminocarbanilide: A new drug active against babesial infections. *Nature,* 185: 461, 1960.

Barr, S.C.; Bowman, D.D. Giardiasis in dogs and cats. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.,* 16:603-10, 1994.

Barr, S.C.; Bowman, D.D.; Heller, R.L.; Erb, H.N. Efficacy of albendazol against giardiasis in dogs. *Am. J. Vet. Res.,* 54:926-8, 1993.

Bergstrom, R.C.; Etherton, S.L.; MacDonald, M.A. Controlling concurrent infections of trichostrongylids and coccidia in weaner calves. *Vet. Med. Small Anim. Clin.,* 79: 1210-1, 1984.

Beveridge, E. Babesial effect of basically substituted carbanilides. II. Imidocarb in rats and mice: toxicity and activity against *Babesia rodhaini*. *Res. Vet. Sci.,* 10:534-7, 1969.

Blake, D.P.; Tomley, F-M. 2014. Securing poultry production for even-preent Eimeria challenge. *Trends Parasitol*. 30:12-19.

Callow, L.L.; McGregor, W. The effect of imidocarb against *Babesia argentina* and *Babesia bigemina* infections of cattle. *Aust. Vet. J.,* 46: 195-200, 1970.

Carbrey, E.A., Avery, R.J.; Knowles, R.C.; Sash, S.C. Drug therapy of equine babesiasis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.,* 158: 1889, 1971.

Cerruti Sola, S.; Leoni, A.; Agostini, A.; Castganaro, M. Efficacy of maduramicin against turkey coccidiosis in battery: a clinical and pathological study. *Schweiz Arch. Tierheilkd.*, 138:201-206, 1996.

Chapman, H.D. A review of the biological activity of the anticoccidial drug nicarbazin and its application for the control of coccidiosis in poultry. *Poultry Sci. Rev.,* 5:231-243, 1994.

Chapman, H.D. Coccidiosis in turkey. *Avian Pathol*., 37:205-223, 2008.

Chapman, H.D. Twenty-one years of monensin for the control of coccidiosis – A review. In: *International Coccidiosis Conference*, 6, Ontario, Canada, 1993. *Proceedings.* Ontario, pp. 37- 44, 1993.

Christensen, J.F.; Harrold, J.B. Inhibition of *Anaplasma marginale* infection in cattle with oxytetracycline hydrocloride. In: *Annual Meeting of the Livestock Sanitary Association*, 60, United States, 1957. *Proceedings.* United States, pp. 69-76.

Conway, D.P.; McKenzie, M.E. Anticoccidial drugs and vaccines. In: Conway, D.P.; MacKenzie M.E. *Poultry Coccidiosis*. 3 ed. Blackwell. p. 77-164, 2007.

Dow, S.W.; Lecouteur, R.A.; Poss, M.L.; Beadleston, D. Central nervous system toxicosis associated with metronidazole treatment of dogs: Five cases (1984-1987). *J.A.V. M.A.,* 159:365-8, 1989.

Eyre, P. Some pharmacodynamic of the babesial agents quinuronium and amicarbilide. *J. Pharm. Pharmacol.,* 19:509-19, 1967.

Fowler, N. G. *Anticoccidial compedium.* Turnhoutseweg: Jassen Pharmaceutica Animal Health, 1995. 73 p. (apostila).

Gasparini, G.; Vaghi, M.; Tardani, A. Treatment of bovine trichomoniasis with metronidazol (8823 R.P.). *Vet. Rec.,* 75:940, 1963.

Hess, M.; Liebhart, D. Bilic, I.; Ganas, P. 2015. *Histomonas meleagridis* – New insights into an old pathogen. Vet. Parasitol. 208:67-76.

Joyner, L.P.; Brockelsby, D.W. Chemotherapy of anaplasmosis, babesiasis and theileriasis. *Adv. Pharmacol. Chemother.,* 11:321-55, 1973.

Kawazoe, U. Biologia da Eimeria. In: *Simpósio Internacional sobre Coccidiose*, 1, Santos, 1994. *Anais*. Santos, pp. 1-6, 1993.

Kuttler, K.L.; Graham, O.H.; Trevino, J.L. The effect of imidocarb treatment on *Babesia* in the bovine and the tick (*Boophilus microplus*). *Res. Vet. Sci.,* 18:198-200, 1975.

Leibovitz, L. Wenyonella philiplevinei, n. sp., a coccidial organism of the White Pekin duck. *Avian Dis.*, 4:670-681, 1968.

Lucas, J.M.S. The chemotherapy of experimental babesiasis in mice and splenectomized calves. *Rev. Vet. Sci.,* 1:218-25, 1960.

Lynn, R.C. Antiparasitic drugs. In: Bowman, D.D. *Georgis' parasitology for veterinarians*. 7 ed. W.B. Saunders Company, pp. 235-283, 1999.

Maes, L.; De Mûelenaere, C.; Veys, P. Diclasuril (Vecoxan), a new anticoccidial medication for weaned lambs. In: *International Coccidiosis Conference and European Union Cost 820 Workshop*, 8, Oxford, UK, 1997. *Proceedings*. Oxford, pp. 45-46, 1997.

Magonigle, R.A.; Simpson, J.E.; Frank, F.W. Efficacy of a new oxytetracicline formulation against clinical anaplasmosis. *Am. J. Vet. Res.,* 39: 1407-10, 1978.

Mahoney, D.F. Immune response to hemoprotozoa. II. *Babesia* spp. In: Soulby, E.J.L., ed. *Immunity of Animal Parasites.* New York, Academic Press, pp. 301-41, 1972.

McDougald, L.R. Attempted cross-transmission of coccidian between sheeps and goats and description of *Eimeria ovinodalis* sp. n. *J. Protozool.*, 26:109-113, 1979.

McDougald, L.R. Chemotherapy of coccidiosis. In: *Proc. of the International Coccidiosis Conference*, VIth, Ontario, pp. 45-47, 1993.

McDougald, L.R.; Reid, W.M. Coccidiosis. In: Calnek, B.W.; Barnes, H.J.; Beard, C.W.; McDougald, L.R.; Saif, Y.M. (eds.). *Diseases of poultry.* Ames, Iowa State University Press, pp. 865-883, 1997.

Meireles, L.R.; Galisteo, A.J. Jr.; Pomeu, E.; Andrade, H.F. Jr. *Trp. Med. Int. Health,* 9:876-881, 2004.

Oksanen, A. Mortality associated with renal coccidiosis in juvenile wild greylag geese (Anser anser anser). *J. Wildl. Dis.*, 30:554-556, 1994.

Pimentel, F.F; Almeida, A.J.; Oliveira, F.C.R.; Ederli, B.B. Efeito do tratamento com nitazoxanida na criptosporidiose canina. Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR, Umuarama, v. 14, n. 2, p. 107-112, 2011.

Prescott, L.M.; Harley, J.P.; Klein, D.A. Microbiologia. 5 ed. Madrid: McGraw-Hill, 1272 p. 2004.

Riek, R.F. Babesiosis. In: Weinman, D.; Ristic, M. (eds.). *Infectious blood diseases of man and animals.* New York, Academic Press, v. 2, p. 219, 1968.

Roberson, E.L. Fármacos contra protozoos. In: Booth, N. H.; McDonald, L.E. (eds.). *Farmacologia y terapeutica veterinária.* Zaragoza, Acribia, v. 2, pp. 777-94, 1988.

Robertson, L.J; Gjerd, B.K. *Crytosporidium* oocysts: challenging adversaris? Trends in Parasitology, v. 23, n. 8, p. 344-347, 2007.

Roby, T.O.; Simpson, J.E.; Amerault, T.E. Elimination of the carrier state of bovine anaplasmosis with a long-acting oxytetracycline. *Am. J. Vet. Res.,* 39:1115-6, 1978.

Romero Cabello, R. *et al*. Nitazoxanide for the treatment of intestinal protozoan and helminthic infections in México. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, London, v. 91, n. 6, p. 701-703, 1997.

Seah, S.K.; Hucal, G.; Law, C. Dogs and intestinal parasites: a public health problem. *Can. Med. Assoc. J.*, 112: 1191-1194.

Shahiduzzaman, Md; Daugschies, A. Therapy and prevention of cryptosporidiosis in animals. *Veterinary Parasitology* 188:203-

2014, 2012.

Taylor, W.M.; Simpson, C.F.; Martin, F.G. Certain aspects of toxicity of an amicarbilide formulation to ponies. *Am. J. Vet. Res.,* 33:533-41, 1972.

The Merck Veterinary Manual – Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey. United States, pp. 1473-9, 1991.

Uilenberg, G. Notes sur les babesiosis et l'anaplasmose des bovins à Madagascar. Essais de traitment. *Rev. Elev. Med. Vet. Pays Trop.,* 23:15-41, 1970.

USP Drug Information Update (september). 17 ed. Rockville, MD, United States Pharmacological Convention, pp. 847-1057, 1997.

Vanparijs, O; Hermans, L.; Marsboon, R. Efficacy of diclazuril against Eimeria dispersa in turkeys. *Avian Dis.*, 35:599-600, 1991.

Wang, C.C. Inhibition of the respiration of *Eimeria tenella* by quinolone coccidiostats. *Biochem. Pharm.,* 25:343-9, 1976.

Zeytun, I.H.; Domingo, D.T. Semduramicin (Aviax), a new polyether ionophore anticoccidial. In: *International Coccidiosis Conference and European Union Cost 820 Workshop*, 8, Oxford, UK, 1997. *Proceedings*. Oxford, p. 40, 1997.

46

Agentes Empregados no Controle de Ectoparasitos

Izidoro Francisco Sartor | Vamilton Álvares Santarém

INTRODUÇÃO

O parasitismo é, sem dúvida, o maior flagelo que acomete os rebanhos mundiais, particularmente em países tropicais e subtropicais, onde as condições climáticas favorecem o seu desenvolvimento.

Os parasitos externos ocupam também lugar de destaque entre as parasitoses dos animais domésticos. Estes ectoparasitos podem ser controlados com o uso de substâncias genericamente chamadas de praguicidas ou defensivos agrícolas. Estes termos são usados em agropecuária referindo-se às substâncias químicas capazes de destruir as pragas, recebendo denominações específicas, conforme seu emprego. Assim, têm-se os inseticidas, carrapaticidas, pulicidas, piolhicidas, moluscicidas etc.

Pesquisa realizada nos EUA mostrou que 79% de técnicos agropecuários e criadores consideraram os praguicidas responsáveis pelo maior impacto econômico em seus rebanhos. Um levantamento realizado pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) do Brasil, na década de 1980, considerou o *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* o parasito que maior prejuízo trouxe à pecuária nacional. Este carrapato, juntamente com a mosca-do-berne, *Dermatobia hominis*, e a mosca-dos-chifres, *Haematobia irritans*, requer uma variedade de praguicidas para reduzir suas populações.

Nos carnívoros domésticos, como cães e gatos, o maior desafio recai sobre o controle das pulgas, em que predominam o *Ctenocephalides felis* e *C. canis*, da sarna demodécica, causada pelo *Demodex* spp., e sarcóptica, provocada por *Sarcoptes* sp.

O emprego efetivo de substâncias contra artrópodes vem do século 19, quando Cristian, em meados de 1895, na Austrália, empregou soluções arsenicais como carrapaticidas, as quais foram introduzidas no Brasil a partir de 1900. Com o desenvolvimento de resistência pelos parasitos, novos produtos vieram a ser pesquisados. Surgiu, então, o diclorodifeniltricloroetano (DDT), que, embora conhecido desde o século 19, quando Zeidler o sintetizou, só foi comercializado a partir de 1939 como carrapaticida. Além deste organoclorado, outros, como o hexaclorociclo-hexano (HCH ou BHC), o toxafeno e a dieldrina, foram utilizados em larga escala em agropecuária.

Com o aparecimento de resistência cruzada aos carrapaticidas, os produtos organoclorados tiveram sua importância reduzida, culminando na proibição de sua comercialização como praguicidas no Brasil em 1985, por meio da Portaria nº 329 de 02 de setembro de 1985 do Ministério da Agricultura, e de seu uso em animais destinados ao consumo humano, devido ao acúmulo por tempo muito prolongado, particularmente no tecido adiposo, com consequentes danos à saúde, principalmente quando os animais debilitam-se como resultado de alguma enfermidade.

Uma nova geração de praguicidas, ainda hoje amplamente utilizada, teve início a partir do desenvolvimento

dos organofosforados. Molécula sintetizada na Alemanha em 1941 foi comercializada em 1947 como inseticida agrícola, e, em 1956, um produto com o nome de diazinon foi lançado no mercado como carrapaticida. Posteriormente, surgiram o dioxation, o cumafós e o etion. A resistência de muitas espécies de ectoparasitos a estes agentes estimulou o desenvolvimento dos inseticidas piretroides a partir das piretrinas naturais, cujas eficácias inseticidas e suas baixas toxicidades para mamíferos já haviam sido demonstradas em 1935. No entanto, o fato de não tomar maior vulto comercial, na época, foi devido à instabilidade química e aos elevados custos de produção. Fato semelhante não ocorria com outros agentes químicos já desenvolvidos ou em desenvolvimento, como os organoclorados, organofosforados e carbamatos. Foi apenas em 1973 que Elliot conseguiu sintetizar a permetrina, o primeiro piretroide com grande estabilidade à luz e no meio ambiente.

Em 1979, Burg *et al.* descreveram as características do fungo *Streptomyces avermectilis*, isolado pela primeira vez de uma amostra de solo do Japão, e das avermectinas, produzidas pelo processo de fermentação do referido fungo. Surgiu, a partir dessas descobertas, uma nova linha de bases químicas, utilizadas até hoje no combate aos parasitos.

Devido ao alto custo de desenvolvimento de novos produtos, que soma ao redor de 250 milhões de dólares, bases inseridas há décadas no mercado predominam até hoje quase como absolutas.

Em revisão criteriosa a respeito do lançamento de novas moléculas que atuam em ectoparasitos, constatou-se que poucas haviam sido acrescidas ao uso veterinário nesses últimos anos. Para a linha de produtos de atuação em pequenos animais, destacou-se a metaflumizona, inserida no mercado no ano de 2007. Mais recentemente novas moléculas foram colocadas no comércio, particularmente, para a linha de pequenos animais (*pet*), porém ainda não se encontram disponíveis no mercado nacional. Chama atenção nos novos lançamentos a associação de princípios ativos, como, por exemplo, a combinação de piretroide, fosforado e regulador de crescimento de insetos. Essa tática farmacêutica procura não só aumentar o espectro de ação do produto, como é o caso citado, mas também visa conseguir efeito sinérgico, como é o caso da associação de flumetrina e imidacloprida.

Faltam ao criador e aos técnicos não capacitados orientações quanto ao uso de defensivos, pois a maioria não lê as bulas, e, assim, a propaganda comercial pode induzi-los à utilização errônea do produto, contribuindo, desta forma, para que haja recrudescimento da resistência dos parasitos frente às moléculas.

O fenômeno de resistência é a capacidade que determinados artrópodes apresentam para tolerar doses de inseticida que seriam letais para a maioria dos indivíduos em uma população da mesma espécie. Os artrópodes possuem mecanismos bioquímicos para se manterem insensíveis aos inseticidas, como alteração nas propriedades do local de ação do inseticida e mudanças nas taxas de metabolismo e no transporte do inseticida no seu interior.

A capacidade de inativar substâncias químicas é decorrente da seleção de indivíduos que apresentam fatores genéticos para a resistência, em baixa frequência na população, e vai se elevando com a pressão da utilização dos antiparasitários. O número de gerações necessárias para o surgimento de significante grau de resistência em uma população pode variar de 5 a 50, dependendo, principalmente, do grau do alelo responsável pela característica e da intensidade de seleção ocasionada pelo manejo.

A subdosagem e a pressão de seleção, ou seja, a intensificação de aplicações dos antiparasitários, têm sido os principais fatores associados ao surgimento de cepas resistentes.

O aparecimento drástico de resistência, que invariavelmente ocorre como consequência do mau uso das formulações, exige do usuário alguns cuidados básicos que deverão ser tomados antes do manuseio de qualquer praguicida. O principal deles é a leitura criteriosa das recomendações sugeridas pelo fabricante antes da aplicação do produto, que é a fonte primária de informações atualizadas, pois o fabricante tem interesse em mostrar a eficiência e segurança do produto. Outra medida seria solicitar a orientação de um profissional da área, o médico-veterinário, para adequar medidas de controle tático ou estratégico na propriedade, com a finalidade de elaborar um esquema que diminua a frequência de tratamentos associados ao manejo adequado dos animais.

Esse profissional é capacitado para indicar o produto e a sua utilização correta. Exemplos desses fatos foram demonstrados em pesquisas elaboradas em propriedades em que o *R. microplus* era tido como resistente ao amitraz. Os resultados obtidos com esses trabalhos comprovaram a boa eficácia da molécula nessas

propriedades quando a diluição da molécula e a dosagem do produto foram corretamente utilizadas.

Outra evidência que corrobora o benefício da orientação profissional é o enorme número de produtos encontrados no mercado elaborados com uma mesma base. São exemplos: cipermetrina, sem ou com associações a outras moléculas (94 produtos), abamectina (56 produtos), ivermectina (97 produtos) etc. Devido a esse fato, observa-se constantemente a substituição de produtos, porém com os mesmos princípios ativos. Essas manipulações são contrárias às normas editadas por técnicos e fabricantes, tendo como resultado principal a indução da resistência dos parasitos frente ao princípio ativo do produto.

Neste capítulo, optou-se por apresentar os diferentes princípios ativos e suas associações, evitando-se os nomes comerciais, porém é possível obter informações sobre as especialidades, indicações, formulações e a espécie animal na qual o produto pode ser utilizado recorrendo-se à edição eletrônica do *Compêndio de Produtos Veterinários* –SINDAN, no endereço eletrônico: www.cpvs.com.br.

Vários princípios ativos recém-introduzidos no mercado brasileiro ainda não são encontrados nos compêndios veterinários, em particular, aqueles destinados ao mercado *pet*. Esses princípios ativos são, em geral, inicialmente empregados como defensivos na agricultura e, posteriormente, como ectoparasiticidas de uso animal. Os testes de toxicidade realizados com esses princípios ativos mostram que não interferem na reprodução animal e não apresentam efeitos teratogênicos, cancerígenos ou mutagênicos nos animais tratados; quando animais são intoxicados acidentalmente, procede-se ao tratamento paliativo, pois a grande maioria desses novos produtos não tem antídoto.

ORGANOFOSFORADOS

São compostos orgânicos, derivados do ácido fosfórico. São de coloração amarela ou marrom, quando misturados a óleos; e amarela ou branca, quando em pós cristalinos; alguns têm odor similar ao do alho.

Os organofosforados são apresentados em formulações isoladas, apenas uma base, ou em associações com outras bases, particularmente com os piretroides, e recomendados para o uso em várias espécies domésticas.

Nomes genéricos e químicos dos organofosforados

- **Clorofenvinfós**: 2-cloro-1-(2,4-diclorofenil) vinil-dietilfosfato
- **Cumafós**: 0,0-dietil 0-(3-cloro-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7i1) tiofosfonato
- **Diazinona**: 0,0-dietil 0-(2-isopropil-6-metil-4-pirimidil) fosforotionato
- **Diclorvós ou DDVP**: fosfato de 0,0-dimetil-0,2,2-diclorovinil
- **Fentiona**: 0,0-dimetil 0-[4-(metiltio)-m-tolil] fosforotionato
- **Fosmete**: 0,0-dimetil S-ftalimidometil fosforoditioato
- **Foxim**: 0,0-dietil α-ciano-benzila-deneamino-oxifosfonotioato
- **Triclorfom**: fosfonato de 0,0-dimetil-1-hidroxi-2,2-tricloroetila.

Espectro ectoparasiticida. O clorofenvinfós, em associação com piretroides, é recomendado para bovinos no combate ao carrapato e ao berne (larvas da mosca *D. hominis*). O cumafós é aprovado para uso em gado leiteiro nos EUA. Quando em formulação isolada, é indicado para combater artrópodes em cães. Para bovinos, a substância é associada a outro organofosforado e a um piretroide. A diazinona é recomendada no controle de sarnas e piolhos em ovinos e suínos, e no controle das miíases dos animais. Para cães e gatos, é usada sob a forma de xampu e coleira contra pulgas. O diclorvós (DDVP) é utilizado isoladamente ou em combinação com piretroides no combate a piolhos e, principalmente, como bernicida em bovinos. Juntamente com o triclorfom, é a base mais comumente associada aos piretroides, visando ao controle dos estágios parasitários da *D. hominis*. A fentiona, comercializada na forma de *spot-on*, é indicada para combater berne em bovinos. Para cães e gatos, em duas diferentes concentrações, é recomendada para o controle de pulgas. Fosmete e foxim são indicados como sarnicida e piolhicida para suínos. Colares antiparasitários de polivinil, impregnados com organofosforados ou carbamatos, são extensamente utilizados em carnívoros para o controle de pulgas. O ingrediente ativo é liberado destes colares nas seguintes formas: como vapor, por exemplo, diclorvós; como líquido, por exemplo, diazinona; ou como pó, no caso de carbarila e propoxur.

Modo de ação. Os organofosforados são inseticidas e/ou acaricidas que se ligam "irreversivelmente" ao local esterásico da enzima colinesterase, que é responsável pela hidrólise da molécula de acetilcolina (ver detalhes no *Capítulo 6*). Este processo resulta em acúmulo de acetilcolina onde este neurotransmissor é liberado, promovendo hiperexcitabilidade e hiperatividade, seguindo-se incoordenação muscular, convulsões e morte do parasito.

As características *farmacocinéticas* e os *efeitos tóxicos* são descritos no *Capítulo 44*.

QUADRO 46.1 Organofosforados: princípios ativos e associações com outros ectoparasiticidas.

Princípio ativo	Associação
Clorfenvinfós	DDVP, deltametrina
Clorpirifós	Cipermetrina, amitraz, cipermetrina + citronela, DDVP
Cumafós	Flumetrina, propoxur, propoxur + diflubenzurona
Diazinona	Cipermetrina, clorpirifós
Diclorvós (DDVP)	Cipermetrina, clorpirifós, clorfenvinfós, fentiona, permetrina
Fentiona	Cipermetrina
Triclorfom	DDVP, cipermetrina, cumafós + ciflutrina, cipermetrina

Fonte: www.cpvs.com.br.

No Quadro 46.1 são apresentados os princípios ativos de moléculas do grupo dos organofosforados e as associações desses princípios com outras moléculas ectoparasiticidas utilizadas em Medicina Veterinária.

CARBAMATOS

São compostos derivados do ácido carbâmico, mais particularmente do ácido N-metilcarbâmico. Esta classe foi empregada como carrapaticida em alguns países, por um curto período de tempo, abolindo-se seu uso devido à resistência cruzada com os organofosforados apresentada pelo *R. microplus*.

Nomes genéricos e químicos dos carbamatos

- **Carbarila**: 1-naftil-N-metilcarbamato
- **Propoxur**: 2-isopropoxifenil-N-metilcarbamato.

Espectro ectoparasiticida. Carbarila e propoxur, utilizados isoladamente ou em associações, são indicados no combate de artrópodes, em geral, de todas as espécies domésticas.

Modo de ação. Os carbamatos são inibidores reversíveis da colinesterase, e os organofosforados, como visto anteriormente, são "irreversíveis". Os artrópodes expostos a esses agentes exibem hiperatividade, ataxia, convulsões e paralisia, seguida de morte.

Farmacocinética. Os carbamatos em formulações para uso tópico são pouco absorvidos pela pele. Nos mamíferos, essas substâncias são biotransformadas no fígado e por esterases plasmáticas, sendo excretadas na urina.

Efeitos tóxicos. Como são inibidores reversíveis da colinesterase, os efeitos dos carbamatos, de modo geral, têm menor duração e intensidade quando comparados aos dos organofosforados. O tratamento dos animais intoxicados deve ser feito exclusivamente com atropina, não devendo ser utilizados os reativadores das colinesterases, isto é, as oximas como o Contrathion® (mesilato de pralidoxima). Isso porque os carbamatos se ligam a ambos os locais ativos da colinesterase (esterásico e aniônico), impedindo que as oximas reativem a enzima, como ocorre com os organofosforados (para detalhes, ver *Capítulo 6*). O modo mais comum de intoxicação, além do uso incorreto e da ingestão acidental, deve-se ao hábito de os animais se lamberem após a aplicação do produto.

No Quadro 46.2 são apresentados os princípios ativos de moléculas do grupo dos carbamatos e as

associações desses princípios com outras moléculas ectoparasiticidas utilizadas na Medicina Veterinária.

PIRETROIDES

Os capítulos florais da planta crisântemo (*Chrysanthemum cinerariaefolium*) contêm 6 ésteres similares conhecidos por piretrinas ou extrato de piretro, que são derivados de 2 ácidos e 3 alcoóis, cuja atividade inseticida já era observada desde o século 19. Combinando-se o ácido crisantêmico com os alcoóis piretrolol, cinerolol ou jasmolol, formam-se piretrina I, cinerina I e jasmolina I, respectivamente. Combinando-se o ácido pirétrico com os mesmos 3 alcoóis, formam-se a piretrina II, a cinerina II e a jasmolina II, respectivamente. Pelo fato de as piretrinas serem muito instáveis, foram sintetizados os piretroides; o primeiro dessa classe foi a aletrina, sintetizada por Green Shchter e La Forje em 1949, por meio de uma modificação da cadeia lateral do álcool ciclopentenolone da piretrina I. A maioria dos piretroides deriva do ácido ciclopropanocarboxílico, com algumas exceções, como o fenvalerato, por exemplo. São ésteres solúveis na maioria dos solventes orgânicos, são biodegradáveis e têm a vantagem de serem estáveis quando expostos ao ar e à luz.

Os piretroides que não apresentam o grupamento α-ciano são classificados como do tipo I (piretrina I, aletrina, tetrametrina, permetrina, resmetrina e fenotrina), e são utilizados comumente como inseticidas em ambientes domésticos, sob a forma de *spray*, e aqueles que o possuem são chamados do tipo II (cipermetrina, deltametrina, cifenotrina, fenvalerato, flumetrina e cialotrina), indicados como ectoparasiticidas para uso animal. Esta distinção é importante, pois, em caso de exposição tóxica, os sintomas observados entre os dois grupos diferem, devido a distintos mecanismos de ação.

Nomes genéricos e químicos das piretrinas e piretroides

- **Piretrina I**: éster da piretrolona do ácido monocarboxílico crisantêmico
- **Piretrina II**: éster da piretrolona do éster mononetílico do ácido dicarboxílico crisantêmico
- **Cialotrina**: éster do α-ciano (3-fenoxifenil) metílico do ácido 3-(2-cloro-3,3,3-triflúor-1-propenil)-2,2-dimetil-ciclopropano-carboxílico
- **Ciflutrina**: éster do α-ciano-(4-flúor-3-fenoxifenil)-metílico do ácido 3-(2,2-dicloetenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico
- **Cipermetrina**: éster do ácido α-ciano (3-fenoxifenil) metílico do ácido 3-(2,2-dicloroetenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico
- **Deltametrina ou decametrina**: éster do ácido α-ciano (3-fenoxifenil) metílico do ácido 3-(2,2-dibromoetenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico
- **Etofenproxi**: 2-(4-etoxifenil)-2-metilpropil-3-fenoxibenzil éter
- **Flumetrina**: éster do α-ciano-(4-flúor-3-fenoxifenil) metílico do ácido 3-[2-cloro-2-(4-clorofenil)-etenil]-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico
- **Permetrina**: éster do (3-fenoxifenil) metílico do ácido 3-(2,2-dicloetenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico.

QUADRO 46.2 Carbamatos: princípios ativos e associações com outros ectoparasiticidas.

Princípio ativo	Associação
Carbarila	Cipermetrina
Metomil	–
Propoxur	Cumafós; cumafós + diflubenzuron

Fonte: www.cpvs.com.br.

Espectro ectoparasiticida. Os piretroides são utilizados, de modo geral, no combate a artrópodes. São apresentados em formulações isoladas ou em associações com outros agentes, particularmente com os organofosforados. Estas associações

têm por finalidade aumentar o espectro de ação, visando principalmente à ação sobre os bernes, uma vez que os piretroides não são efetivos contra estes.

O uso dessas moléculas incorporadas a xampus, particularmente pelo seu rápido efeito de *knock-down* ("queda") em pulgas, tem aumentado consideravelmente em pequenos animais.

Devido à resistência paralela e cruzada que vem sendo desenvolvida pelos parasitos aos piretroides, a eficácia destes tem variado bastante entre diferentes regiões geográficas e, até dentro da mesma região, pode chegar próximo a 100%, como comprovado em testes de eficiência em campo, e a zero, em testes *in vitro*. Atualmente poucos piretroides apresentam eficácia igual ou superior a 95%, índice exigido pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) para sua aprovação como acaricida comercial.

Modo de ação. Os piretroides apresentam propriedades lipofílicas que facilitam a sua penetração nos artrópodes através de sua cutícula rica em lipídios. Uma vez absorvidos, os piretroides são levados pela hemolinfa para as células nervosas. O sítio de ação destes agentes é o canal de sódio destas células, aumentando a condutância deste íon. Os piretroides do tipo I prolongam o influxo de sódio, reduzem tanto o pico da corrente de sódio como o efluxo de potássio no estado de equilíbrio, provocando inquietação, incoordenação, fraqueza e paralisia. Os piretroides do tipo II causam despolarização da membrana nervosa sem descargas repetitivas e reduzem a amplitude do potencial de ação. Também se admite que essa classe atue como agonista em receptores colinérgicos nicotínicos e como antagonista nos do ácido γ-aminobutírico (GABA). Ações dos piretroides promovendo inibição de Ca^{+2}, Mg^{+2}-ATPase e sobre a calmodulina, responsável pela ligação intracelular dos íons cálcio, também foram descritas.

Nos insetos expostos a esses praguicidas, observam-se hiperatividade, incoordenação e dificuldade de movimentos associada a hipersecreção, tremores, convulsão e, finalmente, o *knock-down* ("queda"), podendo ou não morrer.

Farmacocinética. Os piretroides são pouco absorvidos pela pele, ocorrendo maior absorção pelas mucosas, particularmente dos sistemas digestório e respiratório. Uma das principais vias de biotransformação é a hidrólise da molécula por carboxilesterases e oxidases da fração microssomal dos tecidos. A conjugação com sulfatos, glicuronídeos, taurina, glicina e outras substâncias, no fígado, faz parte deste processo, que é semelhante em diversas espécies animais. As principais vias de eliminação são fecais e renais. Resíduos de piretroides e de seus metabólitos podem ser encontrados no leite semanas após a aplicação tópica.

Efeitos tóxicos. A toxicidade dos piretroides é bastante baixa, quando comparada à de outros ectoparasiticidas. Seu efeito tóxico é sobre o sistema nervoso, sendo dependente das propriedades físico-químicas de cada agente, da dose e do intervalo de tempo entre as aplicações.

A atividade inseticida dos piretroides pode ser aumentada com a adição de algumas substâncias que, embora não tenham ação inseticida, competem com os piretroides pela mesma via metabólica, potencializando os efeitos tóxicos destes sobre os mamíferos. Os sinergistas mais comumente usados em formulações de piretroides são o butóxido de piperonila, o N-octil-diciclo-heptenodicarboximida (MGK 264), o sulfóxido, o sesomim e o sesomolim. Da mesma forma, os efeitos dos piretroides aumentam quando associados a organofosforados e carbamatos, devido à inibição de esterases causada por estes últimos.

Animais que recebem doses tóxicas agudas de piretroides do tipo I produzem a síndrome "T", caracterizada por hiperexcitação, agressividade, tremores, fraqueza e resposta de sobressalto, enquanto os piretroides do tipo II produzem a síndrome "CS", cujos sinais clínicos são: coreoatetose, salivação profunda, movimento de pedalar, convulsões clônicas, incoordenação e desorientação. Estes sintomas podem aparecer poucas horas após a exposição a essas substâncias.

O tratamento inicial consiste em evitar maior absorção do piretroide, recomendando-se banho com água acrescida com detergente neutro. Os sintomas de excitação podem ser controlados com benzodiazepínicos (como Valium®) ou barbitúricos no caso de convulsão. Carvão ativado, associado a um catártico osmótico, como o sulfato de sódio ou de magnésio, auxilia na inativação e remoção do piretroide do sistema digestório.

No Quadro 46.3 são apresentados os princípios ativos de moléculas do grupo dos piretroides e as associações desses princípios com outras moléculas ectoparasiticidas utilizadas na Medicina Veterinária.

FORMAMIDINAS

O primeiro composto formamidínico a ser utilizado como carrapaticida foi o clordimeforme, N'- (4-cloro-o-tolil)-N,N-dimetilformamidina, sintetizado em 1963. A partir deste, outros foram sintetizados, como o **amitraz**, N'- (2,4-dimetilfenil)-N- [[(2,4-dimetilfenil) imino] metil]-N-metilmetaniminamida, em 1969 na Inglaterra, que representa, ainda hoje, o princípio ativo mais utilizado entre as formamidinas, inclusive no Brasil, por ser o único aprovado para uso animal.

QUADRO 46.3 Piretroides: princípios ativos e associações com outros ectoparasiticidas.

Princípio ativo	Associação
Alfametrina	–
Alfacipermetrina	DDVP
Cipermetrina	Carbarila, clorfenvinfós, clorpirifós, DDVP, diazinona, etiona, fenitrotiona, triclorfon
d-fenotrina	Piriproxifeno
Deltametrina	Clorfenvinfós, DDVP
Etoxifemproxi	Metopreno
Flumetrina	Cumafós, propoxur
Permetrina	DDVP, imidacloprida, metopreno, piriproxifeno, tetrametrina

DDVP: diclorvós. Fonte: www.cpvs.com.br.

Espectro ectoparasiticida. O amitraz apresenta um amplo espectro, com excelente ação sobre artrópodes, de maneira geral. É utilizado como carrapaticida, pulicida, piolhicida e sarnicida em ruminantes, caninos, felinos e suínos, demonstrando pouca atividade contra a mosca *H. irritans*.

O amitraz mostra-se um dos mais efetivos carrapaticidas do momento, porém tem-se relatado, em várias regiões do país, uma crescente resistência do *R. microplus* a este produto.

Modo de ação. Ainda não foi totalmente esclarecido. Observou-se que, em larvas de carrapato, o amitraz penetra rapidamente, podendo atuar sob a forma original ou de seu metabólito ativo, o N-2,4-dimetilfenil-N'-metilformamidina, inibindo a monoaminoxidase (MAO). Esta enzima mitocondrial possui ação catalisadora no processo de desaminação de catecolaminas, resultando no aumento dos níveis de norepinefrina e serotonina no sistema nervoso central. Há evidências também de sua ação direta em canais de sódio da membrana nervosa, ação inibidora sobre a síntese das prostaglandinas e, como agonista em receptores α-adrenérgicos, tem sido estudado e confirmado este efeito por meio do uso de antagonistas α-adrenérgicos, tanto em cães quanto em gatos que receberam amitraz por via intravenosa.

Nas teleóginas, as formamidinas inibem o processo de liberação de ovos, por impedir a contração de sua musculatura genital.

Farmacocinética/farmacodinâmica. Por via oral, o amitraz é rapidamente hidrolisado no estômago, em consequência da sua instabilidade em meio ácido, por se tratar de uma base fraca. A sua biotransformação ocorre no fígado, e os seus metabólitos são excretados por vias renais e biliares. A absorção pela pele é tanto maior quanto maior for o grau de lesão e inflamação da mesma, embora seja absorvido, em menor quantidade, também pela pele íntegra.

Efeitos tóxicos. O amitraz, em comparação com os organofosforados e carbamatos, é considerado pouco tóxico. É muito instável em meio ácido. Os subprodutos de sua hidrólise são bem mais tóxicos, razão pela qual a aplicação deve ser feita imediatamente após sua preparação. Os solventes orgânicos nos quais o produto é diluído também podem contribuir para a maior absorção do produto e, consequentemente, maiores efeitos tóxicos. Torna-se muito tóxico quando misturado em óleos vegetais, para formulações em *pour-on*, particularmente as "caseiras", motivo pelo qual esta mistura tem seu uso proibido em bovinos. Recentemente, pesquisas têm sido elaboradas com o objetivo de abolir este efeito tóxico.

Os principais sinais clínicos nos animais intoxicados, particularmente no cão, são ataxia, incoordenação, sonolência, depressão, bradicardia, hipotermia, midríase, êmese e diarreia. Eritema, hemorragia nas patas e

prurido também podem ocorrer após a aplicação do amitraz, sendo este último decorrente dos parasitos mortos na pele. Ainda que não indicado para uso em equinos, o amitraz causa, nesta espécie, a diminuição dos movimentos intestinais, resultando em sinais de cólica compatíveis com compactação e timpanismo do intestino grosso. A ocorrência de hiperglicemia após sua aplicação em cães por interferência na liberação de insulina pelas ilhotas de Langerhans contraindica seu uso naqueles portadores de diabetes melito.

O tratamento da intoxicação deve ser sintomático concomitante com as medidas de remoção do amitraz do organismo animal. Além destes cuidados, recomenda-se, para reversão rápida do quadro tóxico, o uso de antagonistas α_2-adrenérgicos tais como ioimbina (Yobine®), na concentração de 2 mg/mℓ e dose de 0,1 mg/kg, ou do atipamezol (Antisedan®), na concentração de 5 mg/mℓ e dose de 0,2 mg/kg, ambos por via intravenosa.

No Quadro 46.4 é apresentado o princípio ativo de uma molécula do grupo das formamidinas e a associação desse princípio com outra molécula ectoparasiticida utilizada na Medicina Veterinária.

LACTONAS MACROCÍCLICAS

Neste grupo, encontram-se as avermectinas e as milbemicinas. Recentemente, foram lançados no mercado as espinosinas (*spinosyns*) e os espinosoides (*spinosoids*).

Avermectinas e milbemicinas

Denominam-se endectocidas devido a seu amplo espectro de ação, isto é, combatem tanto os endoparasitos (ver *Capítulo 44*) como os ectoparasitos, constituindo-se na última geração de praguicidas. Como ectoparasiticidas, estas substâncias são aprovadas, no Brasil, para o uso em ruminantes, equídeos, suínos, nos quais se observa seu longo período residual tanto na carne quanto no leite, e também em carnívoros.

As avermectinas utilizadas como ectoparasiticidas são: iver-mectina, abamectina e doramectina; dentre as milbemicinas têm-se a milbemicina e a moxidectina (ver os respectivos nomes químicos no *Capítulo 44*). A eprinomectina, utilizada na forma de *pour-on* para bovinos, não deixa resíduos no leite, o que evita seu descarte, e a selamectina, para cães e gatos, faz parte da recente geração dessa classe.

QUADRO 46.4 Formamidinas: princípio ativo e associação com outro ectoparasiticida.

Princípio ativo	Associação
Amitraz	Metaflumizona

Fonte: www.cpvs.com.br.

No intuito de aproveitamento da excelente eficácia das avermectinas, associações visando ampliar seu espectro de ação como ectoparasiticida já são aprovadas oficialmente pela União Europeia, como, por exemplo, moxidectina e imidacloprida.

Espectro ectoparasiticida. Embora estas moléculas sejam oriundas de substratos semelhantes, da fermentação do fungo *Streptomyces* sp., os produtos ou as misturas das frações obtidas desta fermentação mostram algumas diferenças em sua eficácia, quando testados nas diversas espécies de endo- ou ectoparasitos.

Modo de ação. Propõe-se que as lactonas macrocíclicas potencializem a ação inibidora neuronal mediada pelo GABA, promovendo hiperpolarização do neurônio e, portanto, inibindo a transmissão nervosa. Este mecanismo de ação seria efetivo em mamíferos; entretanto, foi demonstrado que, em insetos, existe também a ação desses compostos em canais de cloro GABA-independentes, em que há aumento na condutância da membrana do músculo, pelo bloqueio, para a resposta do ácido ibotênico, que é um ativador específico do portão glutamato, comumente encontrado no inseto. Como consequência, há um aumento da permeabilidade da membrana aos íons cloro, resultando em redução da resistência da membrana celular. Desta forma, essas moléculas provocam ataxia e paralisia nos insetos e nematódeos, enquanto mamíferos intoxicados exibem depressões neurológica e respiratória, incoordenação e tremores, evoluindo para ataxia e coma. As raças sensíveis a intoxicação por esses agentes, como Collies e Pastor-australiano, têm a glicoproteína-P "incompleta" (proteína responsável pelo efluxo desses agentes do sistema nervoso central), apresentando assim quadro toxicológico muito grave, podendo ser

muitas vezes fatal.

As características *farmacocinéticas* e os *efeitos tóxicos* destes agentes foram descritos no *Capítulo 44*.

Espinosinas e espinosoides

Espinosinas são ingredientes ativos de uma nova família de inseticidas pertencentes ao grupo das lactonas macrocíclicas. São produtos naturais derivados da fermentação do actinomiceto *Saccharolyspora spinosa* que apresentam excelente atividade inseticida.

Essas moléculas mostram também perfis toxicológico e ambiental favoráveis, isto é, baixa toxicidade, principalmente aos mamíferos e às aves não alvos, e demonstram pouca toxicidade em peixes. São macrolídios ligados a dois açúcares, ramnose e forosamina, essenciais para a atividade inseticida. Mais de 20 espinosinas já foram isoladas. Os componentes mais abundantes e ativos dessa família são espinosinas A e D; a associação de ambas resulta no *espinosade*. A síntese total da espinosina A já foi descrita. Mais de 800 espinosoides (análogos semissintéticos) também já foram sintetizados. Uma grande vantagem dessas moléculas é não deixar resíduos na carne ou no leite, evitando, dessa forma, o período de carência, que é um entrave na utilização da maioria dos ectoparasiticidas.

Espectro de ação. Utilizado como inseticida, carrapaticida e piolhicida em bovinos.

Modo de ação. Alteração da função dos receptores nicotínicos e do GABA.

No Quadro 46.5 são apresentados os princípios ativos das lactonas macrocíclicas e as associações desses princípios com outras moléculas ectoparasiticidas utilizadas na Medicina Veterinária.

DERIVADOS DE CLORONICOTIL NITROGUANIDINAS

Imidacloprida

A imidacloprida, 1-[(6-cloro-3-piridinil) metil]-N-nitro-2-inudazoledinimina, é uma molécula com atividade sistêmica e o primeiro composto da classe química das nitroguanidinas no mercado.

Espectro ectoparasiticida. É indicado como pulicida, na dose de 10 mg/kg de peso vivo (p.v.) para carnívoros, atuando nas espécies *C. felis* e *C. canis*, as principais espécies que acometem estes animais.

Modo de ação. Interfere na transmissão de impulsos no sistema nervoso dos insetos. Esse agente exerce seu efeito ligando-se aos sítios de receptores nicotínicos no neurônio pós-sináptico. Este mecanismo de ação é semelhante ao descrito para a acetilcolina, porém a imidacloprida não sofre a ação da acetilcolinesterase. Como é degradada lentamente, tem uma ação prolongada, levando o inseto à morte.

Farmacocinética. Após administração oral do produto, marcado com carbono radioativo, constatou-se que esse princípio era rápido e completamente absorvido pelo sistema gastrintestinal, sendo distribuído uniformemente nos órgãos e nos tecidos. Sua eliminação é muito rápida, sendo 96% da quantidade administrada nas primeiras 48 h; deste total, 70 a 90% são eliminados por via urinária e o restante, pelas fezes.

Efeitos tóxicos. Para cães, tanto fêmeas como machos, a concentração tolerada, sem quaisquer danos, foi determinada em 200 mg/kg na dieta, e mesmo a administração de 500 mg/kg de ingrediente ativo na dieta, por um período superior a 12 meses, não produziu efeitos colaterais.

QUADRO 46.5 Lactonas macrocíclicas: princípios ativos e associações com outros ectoparasiticidas.

Princípio ativo	Associação
Abamectina	Ivermectina
Doramectina	–
Ivermectina	Abamectina, imidacloprida
Eprinomectina	–

Espinosade	–
Moxidectina	–
Selamectina	–

Fonte: www.cpvs.com.br.

Em casos de acidentes por ingestão ou erros de manipulação, a sintomatologia é similar à causada por intoxicação nicotínica: apatia, miotonia, dificuldade respiratória, bradicardia, queda de pressão arterial, tremores e, em casos graves de intoxicação, podem ocorrer mioespasmos.

Por não existir um antídoto específico, o tratamento deve ser sintomático. Medidas visando à eliminação ou ao aumento da excreção do ingrediente ativo, como lavagem gástrica e catárticos salinos, são recomendadas. Respiração artificial é necessária em caso de parada respiratória.

Nitempiram

O nitempiram, uma nitroenamina, é um pulicida adulticida, cuja principal característica é oferecer um rápido *knock-down*.

Espectro ectoparasiticida. É indicado como pulicida na dose de 1 mg/kg de p.v. ao dia para cães e gatos.

Modo de ação. Atua bloqueando os receptores nicotínicos da acetilcolina, porém não interfere na acetilcolinesterase. Sua degradação é muito rápida.

Farmacocinética. As concentrações sanguíneas máximas são alcançadas entre 15 min e uma hora após sua ingestão. Mais de 90% do princípio ativo são eliminados pela urina, dentro de 24 h em cães e 72 h em gatos. As pulgas sofrem os efeitos do produto 30 a 60 min após sua administração.

Efeitos tóxicos. Doses diárias cinco vezes superiores à recomendada, administradas para filhotes de cães e gatos, não produziram intoxicação. Sintomas adversos, como fezes amolecidas e exacerbação na frequência do ato de lamber-se, foram observados quando se utilizaram estes níveis de dosagem, duplicados. O tratamento nestes casos deve ser sintomático, por não existir um antídoto específico. O produto não é recomendado para uso em animais com menos de 4 semanas.

O Quadro 46.6 mostra os derivados de cloronicotilnitroguanidinas e associações com outros ectoparasiticidas.

MISCELÂNEA DE MEDICAMENTOS ECTOPARASITICIDAS

Inibidores de quitina

Benzoilfenilureia: 3-(3-(3-cloro-5-triflúor-metil-2-piridinoloxi)-4-clorofenil)-1-(2,6-difluoro-benzoil)-ureia

Teve sua atividade inseticida descoberta ao redor de 1970, na Holanda. É um inseticida seletivo que atua pela inibição da deposição da quitina. Os artrópodes afetados são incapazes de promover a ecdise, perdem hemolinfa, adquirem coloração escura e morrem devido à desidratação. Dos compostos inibidores de quitina, destaca-se, no Brasil, a **fluazurona**, indicada para o controle do *R. microplus,* cuja dose recomendada é de 2 mg/kg de p.v. Este princípio ativo tem ação sistêmica e é utilizado na formulação *pour-on*. Sua eficácia máxima é observada em larvas infestantes e instares com até 7 dias de parasitismo. A morte do carrapato ocorre após 4 a 6 dias do tratamento. Outra base disponível no mercado é a **lufenurona**, pulicida administrada por via oral para carnívoros.

QUADRO 46.6 Derivados das cloronicotilnitroguanidinas: princípios ativos e associações com outros ectoparasiticidas.

Princípio ativo	Associação

Imidacloprida	Moxidectina, permetrina, permetrina + fluazurona
Nitempiram	–

Fonte: www.cpvs.com.br.

Derivados dos fenilpirazóis

Fipronil e piriprol

São moléculas com atividade ectoparasiticida recomendadas para bovinos, cães e gatos.

Espectro ectoparasiticida. Fipronil e piriprol são indicados contra *Ctenocephalides* spp. e *Rhipicephalus sanguineus* em cães e gatos. O fipronil tem sua indicação contra *R. microplus*, *H. irritans* e *D. hominis,* de uso exclusivo para bovinos que não se encontrem em lactação ou no primeiro trimestre de gestação.

Modo de ação. Os fenilpirazóis inibem não competitivamente o GABA, fixando-se ao receptor no interior do canal do cloro, inibindo o fluxo celular dos íons, anulando assim o efeito neurorregulador do GABA e causando a morte do parasito por hiperexcitação.

Efeitos tóxicos. Quando ingeridos, os fenilpirazóis afetam principalmente o sistema nervoso central provocando ataxia, hiper-reatividade, tremores, contrações involuntárias súbitas de músculos, convulsões e marcha anormal; náuseas e vômitos podem estar entre os sinais. Como regra geral, os animais jovens são mais sensíveis à sobredosagem.

O Quadro 46.7 mostra os derivados dos fenilpirazóis e associações com outros ectoparasiticidas.

Análogos do hormônio juvenil

Metoprene

Esta substância é um análogo sintético do hormônio juvenil que promove a mudança de estádios nos insetos. A molécula age mimetizando este hormônio regulador de crescimento, impedindo que os insetos atinjam a maturidade ao interromper o desenvolvimento larval, resultando em sua morte. Sua segurança baseia-se no fato de que hospedeiros mamíferos não têm sistemas similares de desenvolvimento que possam ser afetados por este agente. Outra molécula desse grupo é o piriproxifém. Comercialmente, o metoprene é oferecido em associação com DDVP + propoxur em formulação *spray*, sendo indicado como larvicida de pulgas. Ensaios em bovinos, com o metoprene misturado ao sal mineral e sob forma de *bolus* de liberação lenta, demonstraram boa eficácia em insetos, cujas larvas utilizam-se das fezes em seu ciclo, particularmente a mosca-dos-chifres. Há, porém, controvérsia quanto a este uso e de outras substâncias similares em rebanhos devido à sua inespecificidade, atingindo não só insetos nocivos aos animais, como também aqueles benéficos, por exemplo, os besouros que degradam fezes e, com isso, ajudam no controle da própria *H. irritans* e de outros insetos.

No Quadro 46.7 são apresentados os inibidores de quitina e análogos do hormônio juvenil e as associações desses princípios com outras moléculas ectoparasiticidas utilizadas na Medicina Veterinária.

NOVAS MOLÉCULAS

Semicarbazonas

A **metaflumizona** pertence ao grupo das semicarbazonas, sendo sintetizada a partir da modificação do anel pirazolina; apresenta ação bloqueadora dos canais de sódio dos insetos. Este agente foi lançado para controlar pulgas em gatos e pulgas e carrapatos em cães.

A metaflumizona apresenta-se comercialmente em formulações como único princípio ativo ou em associação com o amitraz (Quadro 46.8).

Nome químico da metaflumizona

- 2'-[2-(4-cianofenil)-1-(α,α,α-trifluoro-m-tolil)etilideno]-4-(trifluorometoxi) carbanilo-hidrazida.

Espectro ectoparasiticida. A metaflumizona é comercializada na forma de *spot-on* indicada para o controle de pulgas de cães e gatos e para o tratamento da escabiose canina. Em associação com o amitraz, é indicada no controle do carrapato *Rhipicephalus sanguineus* no cão. Embora não seja indicada pelos fabricantes, a associação metaflumizona com amitraz demonstrou ser promissora no tratamento da demodicidose canina, inclusive quando da infecção concomitante por *Malassezia pachydermatis*.

Modo de ação. As semicarbazonas bloqueiam os canais de sódio voltagem-dependentes, impedindo a passagem do eletrólito através das membranas das células nervosas. Este processo resulta na falta de impulsos nervosos, promovendo paralisia e morte dos artrópodes.

Farmacocinética/farmacodinâmica. A metaflumizona tem baixa absorção em aplicação tanto oral quanto tópica, sendo excretada principalmente por via fecal (acima de 90% da dose) e em pequenas quantidades via bile e urina.

Efeitos tóxicos. A DL_{50} em aplicações oral e dérmica em ratos é superior a 5.000 mg/kg. O agente tem toxicidade, teratogenicidade e oncogenicidade baixas. Mesmo quando aplicada na dose cinco vezes maior que a recomendada em sete aplicações tópicas com intervalos quinzenais, a metaflumizona não ocasionou efeitos colaterais em gatos (adultos e jovens). Da mesma forma o agente é bem tolerado e não ocasiona efeitos adversos em cães.

QUADRO 46.7 Derivados das benzoilfenilureias, dos fenilpirazóis e de análogos do hormônio juvenil: princípios ativos e associações com outros ectoparasiticidas.

Princípio ativo	Associação
Derivados da benzoilfenilureias (inibidores de quitina)	
Fluazurona	Abamectina, citronela, benzoato de benzila, fipronil, ivermectina, imidacloprida + permetrina, cipermetrina + clorpirifós + butóxido de piperonila
Lufenurona	Milbemicina
Derivados dos fenilpirazóis	
Fipronil	Metoprene
Piriprol	–
Análogos do hormônio do crescimento	
Metoprene	Fipronil; permetrina + butóxido de piperonila

Fonte: www.cpvs.com.br.

Isoxazolinas

É uma nova classe química introduzida na década de 2000. A partir de 2003 foi lançada no mercado veterinário. Desta classe três princípios ativos são aprovados para uso veterinário: afoxolaner, flurolaner e sarolaner; este último ainda se encontra em desenvolvimento (Quadro 46.8).

Nomes genérico e químicos

- **Afoxolaner**: 4-[5-[3-Cloro-5-(trifluorometil)fenil] -4,5-di-hidro-5- (trifluorometil)-3-isoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-nafalenocarboxamida
- **Flurolaner**: 4-[(5R)-5- (3,5-diclorofenil)-5- (trifluorometil)-4H-1,2-oxazol-3-il]-2-metil-N-[2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroe-tilamino)etil]benzamida
- **Sarolaner**: 1-[6-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(tri-fluorometil)-4H-1,2-oxazol-3-il]espiro[1H-2-benzofurano-3,3′-azetidino]-1′-il]-2-metilsulfoniletanona.

Espectro ectocarrapaticida. Atuam como inseticida e acaricida de ação sistêmica indicadas para o tratamento das infestações por pulgas, apenas em cães. Sua eliminação ocorre durante 12 semanas.

Modo de ação. As isoxazolinas apresentam especificidade para atuar nos receptores dos artrópodes, interagindo com os receptores GABA e com os receptores de glutamato dos canais de cloro do sistema nervoso central e da junção neuromuscular, o que resulta em hiperexcitação irreversível e, consequentemente, a morte do parasito. Bioensaios *in vitro* demonstraram não haver resistência cruzada às isoxazolinas com outros agentes, como os organofosforados, carbamatos e piretroides, inclusive com outros praguicidas que atuam sobre os receptores do GABA, como as lactonas macrocíclicas e fenilpirazóis.

Farmacocinética. São rapidamente absorvidos, atingindo concentrações plasmáticas máximas em 24 h; concentram-se em gordura, fígado, rins e músculos. São eliminados lentamente, principalmente pelas fezes (aproximadamente 90% da dose).

Efeitos tóxicos. Esses agentes não devem ser administrados a cães com idades inferiores a 8 semanas e/ou com pesos inferiores a 2 kg. Não foram observados efeitos tóxicos com sobredosagens de até cinco vezes a dose máxima recomendada, em intervalos mais curtos que o recomendado (8 semanas).

Oxadiazinas

O **indoxacarbe** é um ectoparasiticida pertencente ao grupo das oxadiazinas.

Nome químico do indoxacarbe

- Metil(S)-N-[7-cloro-2, 3,4a,5-tetra-hidro-4a-(metoxicarbonil) indeno[1,2-e][1,3,4] oxadiazina-2-ilcarbonil]-4′-(tri-fluorometoxi)carbanilato.

Espectro ectoparasiticida. Indicado no tratamento e prevenção de infestações por pulgas em cães e gatos.

Modo de ação. O metabólito bioativado atua como antagonista dos canais sódio dependentes da voltagem dos insetos, bloqueando os canais sódio que regulam o fluxo de sódio no sistema nervoso dos insetos. Esta ação resulta em uma interrupção rápida da alimentação em 0 a 4 h após o tratamento, seguida da interrupção da postura dos ovos, paralisia e morte que ocorrem em 4 a 48 h. Além da sua atividade adulticida contra as pulgas, o indoxacarbe tem atividade contra os estádios de desenvolvimento das pulgas no ambiente em que vive o animal.

Farmacocinética. O indoxacarbe permanece na pelagem e pele do animal. Particularmente em gatos é ingerido por meio de lambedura. A porção absorvida é biotransformada no fígado (> 90%) em metabólitos inativos. A excreção se dá pelas fezes.

Efeitos tóxicos. A sobredosagem por via oral do indoxacarbe causa fraqueza, depressão, salivação, movimentos anormais, incapacidade de permanecer em pé e inclinação da cabeça. Quando associado à permetrina é contraindicado para gatos, pois pode induzir a convulsões, por vezes fatais, devido à fisiologia particular desta espécie, incapaz de biotransformar certas substâncias químicas como a permetrina.

O Quadro 46.8 apresenta o representante do grupo das oxadiazinas e a associação desse princípio com outro ectoparasiticida utilizado na Medicina Veterinária.

NEONICOTINOIDE

O **dinotefuran** é um ectoparasiticida pertencente ao grupo dos neonicotinoides.

Nome químico do dinotefuran

- 2-metil-1-nitro-3-[(tetra-hidro-3-furanil)metil]guanidina.

Espectro ectoparasiticida. É indicado no combate a pulgas em cães e gatos, não agindo contra ácaros e carrapatos.

QUADRO 46.8 Derivados de semicarbazona, isoxazolinas, oxadiazinas e neonicotinoide: princípio ativo e associação com outros ectoparasiticidas.

Princípio ativo	Associação
Semicarbazona	
Metaflumizona	Amitraz
Isoxazolinas	

Flurolaner	–
Afoxolaner	–
Sarolaner (em desenvolvimento)	–
Oxadiazina	
Indoxacarbe	Permetrina
Neonicotinoide	
Dinotefuran	–

Fonte: www.cpvs.com.br.

Modo de ação. É um agonista de receptores nicotínicos da acetilcolina, porém não sofre ação de acetilcolinesterase, estabelecendo interação prolongada com o receptor. A paralisação e morte do parasita ocorrem por hiperestimulação das terminações nervosas.

Farmacocinética. O dinotefuran não é absorvido pela pele, porém pode ser ingerido por lambedura, sendo altamente absorvido e distribuído; é eliminado pela urina. Tem a capacidade de atravessar a barreira placentária e é excretado pelo leite; portanto, é contraindicado em cadelas e gatas gestantes e lactantes.

Efeitos tóxicos. A DL_{50} oral aguda do dinotefuran em ratos é ≥ 2.000 mg/kg. A ingestão desse princípio ativo pode provocar intensa salivação em cães e gatos. Vômito, apatia e prostração podem ser sinais observados em gatos intoxicados.

O Quadro 46.8 apresenta os derivados de semicarbazona, isoxazolinas, oxadiazina e neonicotinoide e as associações desses princípios com outras moléculas ectoparasiticidas utilizadas na Medicina Veterinária.

BIBLIOGRAFIA

Allen, D.G.; Pringle, J.K.; Smith, D.A.; Conlon, P.D.; Burgmann, P.M. *Handbook of veterinary drugs.* Philadelphia: Lippincott; 1993. 678 p.

Alves-Branco, F.P.J.; Sapper, M.F.M.; Pinheiro, A.C. Estirpes de *Boophilus microplus* resistentes a piretroides. In: Seminário Brasileiro de Parasitologia Veterinária, 8, 1993, Londrina, *Anais,* Londrina: Sociedade Rural do Paraná, p. 4, 1993.

Alvinerie, M.; Lacoste, E.; Sutra, J.F.; Chartier, C. Some pharmacokinetic parameters of eprinomectina in goats following pour-on administration. *Veterinary Research Communications*, v. 23, p. 449-455, 1999.

Alvinerie, M.; Sutra, J.F.; Galtier, P.; Mage, C. Pharmacokinetic of eprinomectin in plasma and milk following topical administration to lactating dairy cattle. *Research in Veterinary Science,* v. 67, p. 229-232, 1999.

Andrade, S.F. Estudo clínico e laboratorial da intoxicação experimental por amitraz em gatos e comparação entre iombina e atipemazole como tratamento. Botucatu, 2004. 170 p. Tese (Doutoramento) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootécnica – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu.

Andrade, S.F.; Sakate, M. The comparative efficacy of yohimbine and atipamezole to treat amitraz intoxication in dogs. *Veterinary. and Human Toxicology*, v. 45, p. 124-127, 2003.

Andrade, S. F.; Sakate, M. Intoxicação por amitraz – revisão. *Veterinária Notícias*, v. 10, p. 1-10, 2004.

Andrade, S.M.C.F.; Sakate, M.; Crocci, A. Effects of yoimbine and atipamezole on plasmatic glucose concentration and blood gas analysis in dogs intoxicated with triatox.. *ARS Veterinária*, v. 21, p. 121-128, 2005.

Andrade, S.F.; Sakate, M.; Laposy, C.B.; Sangiorgio, F. Yoimbine and atipamezole on the treatment of experimentally induced amitraz intoxication in cats.. *International Journal Of Applied Research In Veterinary Medicine*, v. 4, p. 200-208, 2006.

Andrade, S.F.; Sakate, M.; Laposy, C.B. Effects of experimental amitraz intoxication in cats. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* (Online). v. 59, p. 1236-1244, 2007.

Annadon, A.; Martinez-Larrañaga, M.R.; Diaz, M.J.; Bringlas, P. Toticokimetics of permethrin in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*.; v. 110, p. 1-8, 1991.

Arteche, C.C.P. Resistência do B. *microplus* aos carrapaticidas – mecanismos de Resistência. In: Seminário Brasileiro de

Parasitologia Veterinária, 3. 1982, Camboriú, *Anais* Camboriú: Embrapa, p. 101-9, 1985.

Arteche, C.C.P.; Laranja, R.J.; Arregui, L.A. O uso atual dos carrapaticidas arsenicais no Rio Grande do Sul (Brasil). *Bol Inst Pesqui Vet Desidério Finamor,* n. 4, p. 13-9, 1977.

Auer, D.E.; Seawright, Pollit, C.C.; Williams, G. Ilness in horse following spraying with amistrags. *Aust Vet J.,* v. 61, p. 257-9, 1984.

Ay, L.; Davey, R.B.; Miller, R.J.; George, J.E. Resistance to coumaphos and diazinon in *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae) and evidence for the involvement of an oxidative detoxification mechanism. *J Med Entomol*., v. 40, p. 482-290, 2003.

Baffi, M.A.; Souza, G.R.L.; Vieira, C.U.; Sousa, C.S.; Gourlart, L.R.; Bonetti, A.M. Identification of point mutations in a putative carboxylesterase and their association with acaricide resistance in *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* (Acari: Ixodidae). *Vet. Parasitol.*, v. 148, p. 301-309, 2007.

Barré, N.; Li, A.Y.; Miller, R.J.; Gaïa, H.; Delathière, J.M.; Davey, R.B.; George, J.E. *In vitro* and *in vivo* evaluation of deltamethrin and amitraz mixtures for the control of *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* (Acari: Ixodidae) in New Caledonia. *Vet. Parasitol*., v. 155, p. 110-119, 2008.

Barnett, S.F. The control of ticks in livestock. *Agric Stud*. Roma: FAO, n. 54, 1961. 115 p.

Bissacot, D.Z. Determinação de resíduos de inseticidas piretroides sintéticos em leite e sangue de bovinos. Botucatu, 1995. 90 p. Tese (Mestrado) – Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista.

Bloomquist, J.R. Ion channels as targets for inseticides. *Annu Rev Eutomol*., v. 41, p. 163-90, 1996.

Bowman, D.D.; Lynn, C.R. *Georgis' Parasitology for veterinarians*. 6. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995. 430 p.

Brander, G.C.; Pugh, D.M.; Bywater, R.J.; Jenkis, W.L. *Vet Appl Pharmacol Ther.* 5. ed. London: Baillière Tindall, Chap. 6, p. 497-512, 1991.

Burg, R.W.; Miller, B.M.; Baker, E.E.; Birnbaum, J.; Currie, S.A.; Hartman, R.; Kong, L.; Monaghan, L.; Olson, G.; Putter, I.; Tunac, J.B.; WallicK, H.; Stapley, E.O.; Oiwa, R.; Omura, S. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents. Producing organism and fermentation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 15, pp. 361-367, 1979.

Cardiegues, M.C. *et al.* Efficacy of an adulticide used alone or in combination with an insect growth regulator for flea infestations of dogs housed in simulated home environments. *American Journal of Veterinary Research.* v. 60, p. 1122-25, 1999.

Carlotti, D.N.; Jacobs, D.E. Therapy, control and prevention of flea allergy dermatitis in dog and cats. *Veterinary Dermatology*, v. 11, p. 83-98, 2000.

Castro-Janer, E.; Rifran, L.; Piaggio, J.; Gil, A.; Miller, R.J.; Schumaker, T.T.S. *In vitro* tests to establish LC50 and discriminating concentrations for fipronil against *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* (Acari: Ixodidae) and their standardization. *Vet Parasitol*., v. 162, p. 120-128, 2009.

Cavero, E.S. O piretro e os piretroides. *Acta Toxicol*., v. 3, p. 19-35, 1980.

Cetin, H.; Cilek, J.E.; Aydin, L.; Yanikoglu, A. Acaricidal effects of the essential oil of *Origanum minutiflorum* (Lamiaceae) against *Rhipicephalus turanicus* (Acari: Ixodidae). *Vet Parasitol*., v. 160, p. 359-361, 2009.

Chade, J. *Bactéria resistente já é ameaça global*, diz OMS. O Estado de São Paulo. São Paulo, 02 maio 2015. p. A18.

Chen, A.C.; He, H.; Davey, R.B. Mutations in a putative octopamine receptor gene in amitraz-resistant cattle ticks. *Vet Parasitol*., v. 148, p. 379-383, 2007.

Chevillon, C.; Ducornez, S.; Meeûs, T.; Koffi, B.B.; Gaïa, H.; Delathière, J-M; Barré, N. Accumulation of acaricide resistance mechanisms in *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* (Acari: Ixodidae) populations from New Caledonia Island. *Vet Parasitol*., v. 147, n. 3-4, p. 276-288, 2007.

Clark, J.M.; Scott, J.G.; Campos, F.; Bloomquist, J.R. Resistance to avermectins: Extent mechanisms and management implications. *Annu Rev Entomol*.; v. 40, p. 1-30, 1994.

Conder, G.A.; Campbell, C.W. Chemotherapy by nematode infections of veterinary importance, with special reference to drug resistance. *Adv Parasitol*., v. 35, p. 1-84, 1995.

Correa, I.I.; Carvalho, J.B.P.; Biondi, P.; Barbosa, M.I.Q.; Guaragna, G.P. Eficiência de um composto do grupo das benzoilfenil ureias no controle do carrapato dos bovinos (*Boophilus microplus* – Canestrini). *Bol Ind Anim*., v. 50, p. 93-100, 1993.

Correia, T.R.; Cruz, V.P.; Ribeiro, FA; Melo, R.M.P.S.; Fernandes, J.I.; Verocai, G.G.; Scott, F.B. Atividade residual *in vitro* do pelo de cobertura de cães tratados com dinotefuran sobre larvas e adultos de Ctenocephalides felis felis (Bouché, 1835) (Siphonaptera: pulicidae)/Residual activity *in vitro* of treated dog's hair coat with dinotefuran on larvae and adults of Ctenocephalides felis felis (Bouché, 1835) (Siphonaptera: Pulicidae) *Rev Bras Parasitol Vet*., v. 17, n. 4, p. 195-199,

2008.

Corwin, M.R.; Stromberg, B.E. Internal parasitism and deworming of beef cattle-status in the 1990 s. *Vet Med*., v. 90, p. 486-95, 1995.

Crosby, B.L.; Byford, R.L.; Sparks, T.C. Biossay for detecting active site insensivity in horn fly (Diptera: Muscidae) larvae. *J. Econ. Entomol*.; v. 84, p. 367-370, 1991.

Curtis, D.; Klaassen, Amdur, M.O.; Doull, J. *Casarett and Doull's Toxicology.* 3 ed. New York: Macmillan, 1986. 974 p.

DeLay, R.L.; Lacoste, E.; Mezzasalma, T.; Blond-Riou, F. Pharmacokinetics of metaflumizone and amitraz in the plasma and hair of dogs following topical application. *Vet Parasitol*., v. 150, p. 251-257, 2007.

DeLay, R.L.; Lacoste, E.; Delprat, S.; Blond-Riou, F. Pharmacokinetics of metaflumizone in the plasma and hair of cats following topical application. *Vet Parasitol*., v. 150, p. 258-262, 2007.

Díaz, M.E.P. (Guatemala). Camevet. Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios. 2015. Disponível em: <http://www.camevetguatemala2015.org/index.html>. Acesso em: 16 out. 2015.

Dorman, D.C.; Beasley, V.R. Neurotoxicology of pyrethrin and the pyrethroid insecticides. *Vet Hum Toxicol*., v. 33, n. 3., p. 238-243, 1991.

Dowling, P. Pharmacogenetic: it´s not just about ivermectin in Collies. *CVJ*, v. 47, p. 1165-68, 2006.

Edwards, G. Ivermectin: dose P-glycoprotein play a role in neurotoxicity? *Filaria Journal,* v. 2, suppl. 1, p. 1-6, 2003.

Dryden, M.; Payne, P.; Lowe, A. Mailen, S.; Smith, V.; Rugg, D. Efficacy of a topically applied spot-on formulation of a novel insecticide, metaflumizone, applied to cats against a flea strain (KS1) with documented reduced susceptibility to various insecticides. *Vet Parasitol*., v. 151, p. 74-79, 2008.

Du, Y-H.; Jia, R-Y.; Yin, Z-Q.; Pu, Z-H.; Chen, J.; Yang, F.; Zhang, Y-Q.; Lu, Y. Acaricidal activity of extracts of neem (*Azadirachta indica*) oil against the larvae of the rabbit mite *Sarcoptes scabiei* var. cuniculi *in vitro*. *Vet Parasitol*., v. 157, p. 144-148, 2008.

Enayati, A.A.; Asgarian, F.; Sharif, M.; Boujhmehrani, H.; Amouei, A.; Vahedi, N.; Boudaghi, B.; Piazak, N.; Hemingway, J. Propetamphos resistance in *Rhipicephalus bursa* (Acari, Ixodidae). *Vet Parasitol*., v. 162, p. 135-141, 2009.

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. Biblioteca Virtual em Medicina Veterinária e Zootecnia. 2015. Disponível em: <http://www.bvs-vet.org.br/php/index.php?lang=pt>. Acesso em 16 out. 2015.

Foil, L.D.; Coleman, P.; Eisler, M.; Fragoso-Sanchez, H.; Garcia-Vasquez, Z.; Guerrero, F.D.; Jonsson, N.N.; Langstaff, I.G.; Machila, N.; Miller, R.J.; Morton, J.; Pruett, J.H.; Torr, S. Factors that influence the prevalence of acaricide resistance and tick-borne diseases. *Vet Parasitol*.; v. 125, p. 163-181, 2004.

Flório, J.C.; Sakate, M.; Palermo-Neto, J. Effects of amitraz on motor function. *Pharmacology & Toxicology,* v. 73, p. 109-114, 1993.

Fourie, L.J.; Kok, D.J.; du Plessis, A.; Rugg, D. Efficacy of a novel formulation of metaflumizone plus amitraz for the treatment of sarcoptic mange in dogs. *Vet Parasitol.;* v. 150, p. 275-281, 2007.

Franc, M.; Beugnet, F. A comparative evaluation of the speed of kill and duration of efficacy against weekly infestations with fleas on cats treated with fipronil-(S)-methoprene or metaflumizone. *Vet Ther*., v. 9, p. 102-110, 2008.

George, D.R.; Smith, T.J.; Shiel, R.S.; Sparagano, O.A.E.; Guy, J.H. Mode of action and variability in efficacy of plant essential oils showing toxicity against the poultry red mite, *Dermanyssus gallinae*. *Vet. Parasitol*., v. 161, p. 276-282, 2009.

George, D.R.; Sparagano, O.A.E.; Port, G.; Okello, E.; Shiel, R.S.; Guy, J.H. Repellence of plant essential oils to *Dermanyssus gallinae* and toxicity to the non-target invertebrate *Tenebrio molitor*. *Vet Parasitol*., v. 162, p. 129-134, 2009.

Gomes, A.; Koller, W.W.; Barros, A.T.M. Suscetibilidade de *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* a carrapaticidas em Mato Grosso do Sul, Brasil. Ciência Rural, Santa Maria, v. 41, n. 8, p. 1447-1452, 05 ago. 2011. Mensal. FapUNIFESP (SciELO). DOI: 10.1590/s0103-84782011005000105.

Grossman, M.R. Amitraz toxicosis associated with ingestion of an a coccicide collor in a dog. *J Am Vet Med Assoc*., v. 203, p. 55, 1993.

Hayes Jr, W.J.; Laws Jr, E.R. *Handbook of pesticide toxicology – classes of pesticides.* 1. ed. San Diego: Academic Press; 1991. v. 1, 2, 3. 1576 p.

Habluetzel, A.; Carnevali, F.; Lucantoni, L.; Grana, L.; Attili, A.R.; Archilei, R.; Antonini, M.; Valbonesi, A.; Abbadessa, V.; Esposito, F.; van der Esch, S.A. Impact of the botanical insecticide Neem Azal® on survival and reproduction of the biting louse *Damalinia limbata* on Angora goats. *Vet Parasitol*., v. 144, p. 328-337, 2007.

Heaney, K.; Lindahl, R.G. Safety of a topically applied metaflumizone spot-on formulation for flea control in cats and kittens.

Vet Parasitol., v. 150, p. 233-238, 2007.

Hellmann, K.; Adler, K.; Parker, L.; Pfister, K.; DeLay, R.L.; Rugg, D. Evaluation of the efficacy and safety of a novel formulation of metaflumizone in cats naturally infested with fleas in Europe. *Vet Parasitol*., v. 150, p. 246-250, 2007.

Hempel, K.; Hess, F.G.; Bögi, C.; Fabian, E.; Hellwig, J.; Fegert, I.. Toxicological properties of metaflumizone. *Vet Parasitol*., v. 150, p. 190-195, 2007.

Holzmer, S.; Hair, J.A.; Dryden; M.W.; Young, D.R.; Carter, L. Efficacy of a novel formulation of metaflumizone for the control of fleas (*Ctenocephalides felis*) on cats. *Vet Parasitol*., v. 150, p. 219-224, 2007.

Hitchcock, L.F. Resistance of cattle tick (*Boophilus microplus*) (Canestrini) to benzene hexachloride. *Aust J Agric Res*., v. 4, p. 360-3, 1953.

Hopkins, T.J.; Kerwick, C.; Gyr, P.; Woodley, I. Efficacy of Imidacloprid to remove and prevent *Ctenocephadides felis* infestations of dog and cats. *Aust Vet Practit*., v. 26, p. 150-3, 1996.

Hsu, W.H.; Schaffer, D.D. Effects of topical application of amitray on plasma glucose and insulin concentrators in dogs. *Am J Vet Res*., v. 49, p. 130-1, 1988.

International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (EUA). Vich. 2015. Disponível em: <http://www.vichsec.org/>. Acesso em 16 out. 2015.

Laranja, R.J.; Arteche, C.C.P.; Arregui, L.A. Concentração que inibe a postura viável em 50%, de três carrapaticidas organofosforados "*in vitro*", frente a teleógenas de uma estirpe sensível. *Bol Inst Pesqui Vet Desidério Finamor*, n. 2, p. 9-14, 1974.

Larini, L. *Toxicologia*. 2. ed. São Paulo: Manole; 1993. 281 p.

Leite, R.C.; Labruna, M.B.; Oliveira, P.R.; Monteiro, A.M.F.; Caetano Júnior, J. *In vitro* susceptibility of engorged females from different populations of *Boophilus microplus* to commercial acaricides. *Rev Bras Parasitol Vet*., v. 4, p. 283, 1995.

Machida, H.; Kondo, T.; Kanehira, K.; Hagimori, I.; Kamio, T. The inhibitory effect of a combination of imidacloprid and permethrin on blood feeding by mosquitoes in dogs raised under outdoor conditions. *Vet Parasitol*., v. 154, p. 318-324, 2008.

Madduri, K.; Wadron, C.; Merlo, D.J. Rhamnose biosynthesis pathway supplies precursors for primary and secondary metabolism in *Saccharopolyspora spinosa. Journal of Bacteriology*, v. 183, n. 19, p. 5632-5638, 2001.

Mansingh, A.; Rawlins, S.C. Inhibition of oviposition in the cattle tick *Boophilus microplus* by certains acaricides *Pest Sci*.; n. 10, p. 485-94, 1979.

Marchiondo, A.A.; Holdsworth, P.A.; Green, P.; Blagburn, B.L.; Jacobs, D.E. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) guidelines for evaluating the efficacy of parasiticides for the treatment, prevention and control of flea and tick infestation on dogs and cats. *Vet Parasitol*., v. 145, p. 332-344, 2007.

Mariconi, F.A.M. *Inseticidas e seu emprego no controle às pragas*. 2. ed. São Paulo: Ceres; 1963. 607 p.

May, R.M. Evolution of pesticide resistance. *Nature*, v. 315, p. 12-13, 1985.

McCoy, C.; Broce, A.B.; Dryden, M.W. Flea blood feeding patterns in cats treated with oral nitenpyram and the topical insecticides imidacloprid, fipronil and selamectin. *Vet Parasitol*., v. 156, p. 293-301, 2008.

Mealy, K.L. Canine *ABCB1* and macrocyclic lactones: Heartworm prevention and pharmacogenetics. *Veterinary parasitology*, v. 158, p. 215-222. 2008.

Mergott, D.J.; Frank, S.A.; Roush, W.R. Total synthesis of (-)- spinosyn A. *PNAS*, v. 101, n. 33, p. 11955-11959, 2004.

Mestres, R.; Mestres, G. Deltamethrin: uses and environmental safety. *Rev Environ Contam Toxicol*., v. 124, p. 1-18, 1992.

Norris, K.R.; Stone, B.F. Toxaphene-resistant cattle ticks *Boophilus microplus* (Canestrini) ocurring in Queensland. *Aust J Agric Res*., v. 7, p. 211-225, 1956.

Nuñez, J.L.; Cobeñas, M.E.M.; Moltedo, L.H. *Boophilus microplus*, *la garrapata comun del ganado vacuno*. Buenos Aires: Hemisferio Sur; 1982. Chap. 5, p. 71-118.

Osweiler, G.D.; Carson, T.L.; Buck, W.B.; Van Gelder, G.A. *Clinical and diagnostic veterinary toxicology*. 3. ed. Iowa: Tindall/Hunt; 1985. 494 p.

Otranto, D.; Paradies, P.; Testini, G.; Latrofa, M.S.; Weigl, S.; Cantacessi, C.; Mencke, N.; Caprariis, D.; Parisi, A.; Capelli, G.; Stanneck, D. Application of 10% imidacloprid/50% permethrin to prevent *Ehrlichia canis* exposure in dogs under natural conditions. *Vet Parasitol*., 153, p. 320-328, 2008.

Palermo-Neto, J.; Florio, J. C.; Sakate, M. Developmental and behavioral effects of prenatal amitraz exposure inrats. *Neurotoxicology and teratology*, v. 16, n. 1, p. 65-70, 1994.

Parasitipedia.net: Parasites of Dogs, Cats, Horses & Livestock: Biology & Control. 2015. Disponível em:

<http://parasitipedia.net/index.php?option=com_content&view=article&id=2391&Itemid=2654>. Acesso em: 16 out. 2015.

Pereira, J.R.; Farnadas, K.M. The efficiency of extracts of *Dahlstedtia pentaphylla* (Leguminosae, Papilionoidae, Millettiedae) on *Boophilus microplus* (Canestrini, 1887) in artificially infested bovines. *Vet Parasitol*., v. 142, p. 192-195, 2006.

Reinemeyer, C.R. Should you deworm your clients' dairy cattle? *Vet Med*., v. 90, p. 496-502, 1995.

Ribeiro, V.L.S.; Toigo, E.; Bordignon, S.A.L.; Gonçalves, K.; von Poser G. Acaricidal properties of extracts from the aerial parts of *Hypericum polyanthemum* on the cattle tick *Boophilus microplus*. *Vet Parasitol*., v. 147, p. 199-203, 2007.

Rosado-Aguilar, J.A.; Rodriguez-Vivas, R.I.; Garcia-Vazquez, Z.; Fragoso-Sanchez, H.; Ortiz-Najera, A.; Rosario-Cruz, R. Development of amitraz resistance in field populations of *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae) undergoing typical amitraz exposure in the Mexican tropics. *Vet. Parasitol*., v. 152, p. 349-353, 2008.

Rugg, D.; Hair, J.A. Dose determination of a novel formulation of metaflumizone plus amitraz for control of cat fleas (*Ctenocephalides felis felis*) and brown dog ticks (*Rhipicephalus sanguineus*) on dogs. *Vet Parasitol*., v. 150, p. 203-208, 2007.

Rust, M.K.; Rugg, D.; Roc, D. Metaflumizone – A new ectoparasiticide for dogs and cats. *Vet. Parasitol*., v. 150, p. 175-176, 2007.

Sabnis; S.; Zupan, J.; Gliddon, M. Topical formulations of metaflumizone plus amitraz to treat flea and tick infestations on dogs. *Vet Parasitol*., v. 150, p. 196-202, 2007.

Sakate, M. Efeitos Clínicos e Anatomopatológicos da Aplicação Tópica do AMITRAZ em Cães Clinicamente Normais e em Cães Portadores de Escabiose Canina. Botucatu, 1988. 70 p. Tese (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista.

Sakate, M. Efeitos comportamentais do Amitraz (Triatox). São Paulo, 1990. 177 p. Tese (Doutoramento) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo.

Salgado, V.L.; Hayashi, J.H. Metaflumizone is a novel sodium channel blocker insecticide. *Vet Parasitol*., v. 150, p. 182-189, 2007.

Santarém, V.A.; Andrade, S.M.F.; Alberti, H. Endo e Ectoparasiticidas. In: Andrade, S.M.F. *Manual de terapêutica veterinária*. 3. ed. São Paulo: Roca; 2008. Capítulo 18, p. 519-560.

Sartor, I.F.; Santarém, V.A.; Brisola, L.B.S. Teste de eficácia da Lambda-cyhalothrin a 0,003% (Dragon 3% CE) aplicado sob forma de aspersão, sobre o *Boophilus microplus*, em bovinos. *Rev Bras Parasitol Vet*., v. 4, p. 100, Supl. 1, 1995.

Sartor, I.F.; Santarém, V.A.; Brisola, L.B.S. Teste de eficácia da Lambda-cyhalothrin a 0,0025% (Dragon 2,5% C.S.) sob forma de aspersão, sobre o *Boophilus microplus*, em bovinos. *Rev Bras Parasitol Vet*., v. 4, p. 102, Supl. 1, 1995.

Sartor, I.F.; Santarém, V.A.; Brisola, L.A.S. Teste de eficácia da Lambda-cyhalothrin a 1,1% (Dragon 1,1% POUR-ON) sob forma de *pour-on*, contra o *Boophilus microplus*, em bovinos. *Rev Bras Parasitol Vet*., v. 4, p. 99, Supl. 1, 1995.

Schnieder, T.; Wolken, S.; Mencke, N. Comparative efficacy of imidacloprid, selamectin, fipronil-(S)-methoprene, and metaflumizone against cats experimentally infested with *Ctenocephalides felis Vet Ther*., v. 9, p. 176-183, 2008.

Shaw, R.D.; Malcolm, H.A. Resistance of *Boophilus microplus* to organo-phosphorus inseticides. *Vet Rec*., v. 76, p. 210-1, 1964.

Snyder, D.E.; Meyer, J.; Zimmermann, A.G.; Qiao, M.; Gissendanner, S.J.; Cruthers, L.R.; Slone, R.L.; Young, D.R. Preliminary studies on the effectiveness of the novel pulicide, spinosad, for the treatment and control of fleas on dogs. *Vet Parasitol*.; v. 150, p. 345-351, 2007.

Sparks, T.C.; Crouse, G.D.; Durst, G. Natural products as insectcides: the biology, biochemistry and quantitative structure-activity relationship of spinosyns and spinosoids. *Pest Manag Sci*., v. 57, p. 896-905, 2001.

Stone, B.F. Inheritance of resistance to organophosphoprus acaricides in the cattle tick, *Boophilus microplus Aust J Biol Sc*., n. 21, p. 309-319, 1968.

Takagi, K.; Hamaguchi, H.; Nishimatsu, T.; Konno, T. Discovery of metaflumizone, a novel semicarbazone insecticide. *Vet. Parasitol.;* v. 150, p. 177-181, 2007.

Tapia-Perez, G.; Garcia-Vasquez, Z.; Montaldo, H.; George, J. Inheritance of resistance to flumethrin in the Mexican Aldama strain ot the cattle tick *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae). *Exp Appl Acarol*., v. 31, p. 135-149, 2003.

Tarallo, V.D.; Lia, R.P.; Sasanelli, M.; Cafarchia, C.; Otranto, D. Efficacy of Amitraz plus Metaflumizone for the treatment of canine demodicosis associated with *Malassezia pachydermatis*. *Parasites & Vectors*. Disponível em http://www.parasitesandvectors.com/content/2/1/13. Acesso em 16 out. 2015.

Temeyer, K.B.; Li, A.Y.; Lohmeyer, K.H.; Chen, A.C.; Olafson, P.U.; Sanson, D.W.; Foil, L.D. Acetylcholinesterase mutation in diazinon-resistant *Haematobia irritans* (L.) (Diptera: Muscidae). *Vet Parasitol*., v. 154, p. 300-310, 2008.

The European Medicines Agency (Londres). União Europeia (Org.). European Medicines Agency: Science, medicines, health. 2015. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/veterinary_medicines_regulatory.jsp=>. Acesso em 16 out. 2015.

The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990. v. 20, 564 p.

Thiesen, W.L. Biologia do carrapato *Boophilus microplus*. In: Seminário Nacional sobre Parasitos de Bovinos, 1, 1979, Campo Grande, MS. *Anais*... Campo Grande, MS: Embrapa; 1979. p. 207-215, 386 p.

Thomas, C.; Roques, M.; Franc, M. The effectiveness of a pyriprole (125 mg/ml) and a metaflumizone (150 mg/mℓ) combined with amitraz (150 mg/mℓ) spot-on treatment in preventing *Phlebotomus perniciosus* from feeding on dogs. *Parasite*, v. 15, p. 93-96, 2008.

Ural, K.; Ulutas, B.; Kar, S. Eprinomectin treatment of psoroptic mange in hunter/jumper and dressage horses: A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Vet Parasitol.*, v. 156, p. 353-357, 2008.

Valentine, W.M. Pyrethrin and Pyrethroid inseticides. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 20, p. 375-82, 1990.

Valentine, W.M.; Beasley, V.R. *Current Veterinary Therapy Small Animal Practice*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1989. Chap. 2, p. 137-40.

Wharton, R.H. The current status and prospects for the control of Ixodid ticks with special emphasis on *Boophilus microplus*. *Bull Int Epizoot.*, v. 8, p. 6585, 1974.

Wilson, R.G. Biochemical mechanisms causing tick resistance. *J South Af Vet Assoc.*, v. 49, p. 49-51, 1978.

Wright, F.C.; Ahrens, E.H. Cholinesterase insensitivity: a mechanism of resistance in mexican strains of *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae) against coumaphos. *J Med Entomol.*, v. 25, p. 234-239, 1988.

Zambrone, A.D. Defensivos agrícolas ou agrotóxicos. Perigosa família. *Ciência Hoje*, v. 4, p. 44-7, 1986.

SEÇÃO 13

Agentes que Aumentam a Produção Animal

47

Considerações Gerais sobre o Uso de Agentes que Aumentam a Produção Animal

João Palermo-Neto

INTRODUÇÃO

O crescimento cada vez maior da industrialização e a existência de um mercado globalizado vêm exigindo dos produtores rurais, principalmente nos últimos anos, a utilização de modernas tecnologias ligadas à produção animal. Em particular, no Brasil, a abertura de nossas fronteiras, a inexistência de medidas protecionistas em nosso país (que existem acolá) e a falta de subsídios à agropecuária aliada a uma política madrasta de juros elevados vêm obrigando os produtores rurais a manter cautela e a buscar por competência em suas atividades. Neste contexto, a pecuária moderna exige não apenas o conhecimento de novas tecnologias e de novos padrões de concorrência, como também a busca incessante pela qualidade e por conhecimento a respeito dos circuitos financeiros gerados pela globalização da economia. Assim, sem o uso do que de mais moderno e eficiente existe no agronegócio, dificilmente serão obtidos produtos com alta qualidade e baixo custo, condições fundamentais para que se possa atender às exigências do mercado internacional. Neste sentido, a maioria das modernas técnicas usadas na produção animal implica dependência cada vez maior do uso de substâncias químicas medicamentosas ou não, dentre as quais destacam-se os agentes que aumentam a produção animal, antigamente chamados de promotores de crescimento. É relevante comentar que os agonistas de receptores beta-adrenérgicos e os antimicrobianos usados para aumentar a produção de carne são atualmente (outubro de 2015) classificados no Brasil como aditivos zootécnicos melhoradores do desempenho, os probióticos e pré-bióticos como aditivos zootécnicos equilibradores de microbiota intestinal e os anabolizantes e a somatrotopina bovina como produtos de uso veterinário.

O BRASIL NO CENÁRIO MUNDIAL DA PRODUÇÃO DE CARNES

Atualmente o Brasil é um dos líderes mundiais na produção de alimentos. Ocupamos o primeiro lugar na produção mundial de carne bovina, o segundo em produção de carne de frangos e o quinto lugar na produção de carne suína. O Quadro 47.1 mostra a produção brasileira atual de carnes bovina, suína e de frangos e projeta o aumento de produção que deverá ocorrer até o ano de 2025; de sua leitura observa-se não apenas o elevado volume de carnes produzido atualmente em nosso país, mas o aumento significativo que deverá ocorrer na produção destas *commodities* nos próximos anos: 23,3% para carne bovina, 35,1% para carne suína e 34,7% para carne de frangos até 2025.

Uma análise do cenário mundial da exportação brasileira de carnes bovina, suína e de frangos de 2015 a

2025 (Quadro 47.2) mostra uma evolução altamente positiva dos percentuais exportados pelo Brasil: 37,4% para carne bovina, 44,5% para carne suína e 41,7% para a carne de frangos até 2025. Esta tendência, que aparentemente será irreversível, não tem ocorrido nos países desenvolvidos, como se depreende da análise da Figura 47.1 e provavelmente decorre de diversos fatores que atuam neste cenário, dos quais cabe destacar: a destinação de terras agricultáveis nos países desenvolvidos para finalidades mais rentáveis, a diminuição do contingente populacional e elevado custo da mão de obra empregada em agricultura nestes países, a menor expansão demográfica nos países desenvolvidos e o surgimento de novos eixos produtores, como o Brasil, que, por empregarem tecnologia mais avançada de produção e mão de obra mais barata, são capazes de atender à demanda por produtos cárneos a preços menores e mais competitivos.

QUADRO 47.1 Projeção da produção de carnes no Brasil (em mil toneladas).

Ano	Carne bovina	Carne suína	Carne de frango
2015	9.206	3.480	13.133
2016	9.695	3.675	13.730
2017	9.840	3.823	14.010
2018	9.690	3.980	14.626
2019	10.237	4.049	14.918
2020	10.521	4.140	15.541
2021	10.566	4.227	15.838
2022	10.796	4.358	16.465
2023	11.185	4.478	16.763
2024	11.199	4.600	17.390
2025	11.355	4.700	17.698
Variação %	23,3%	35,1%	34,7%

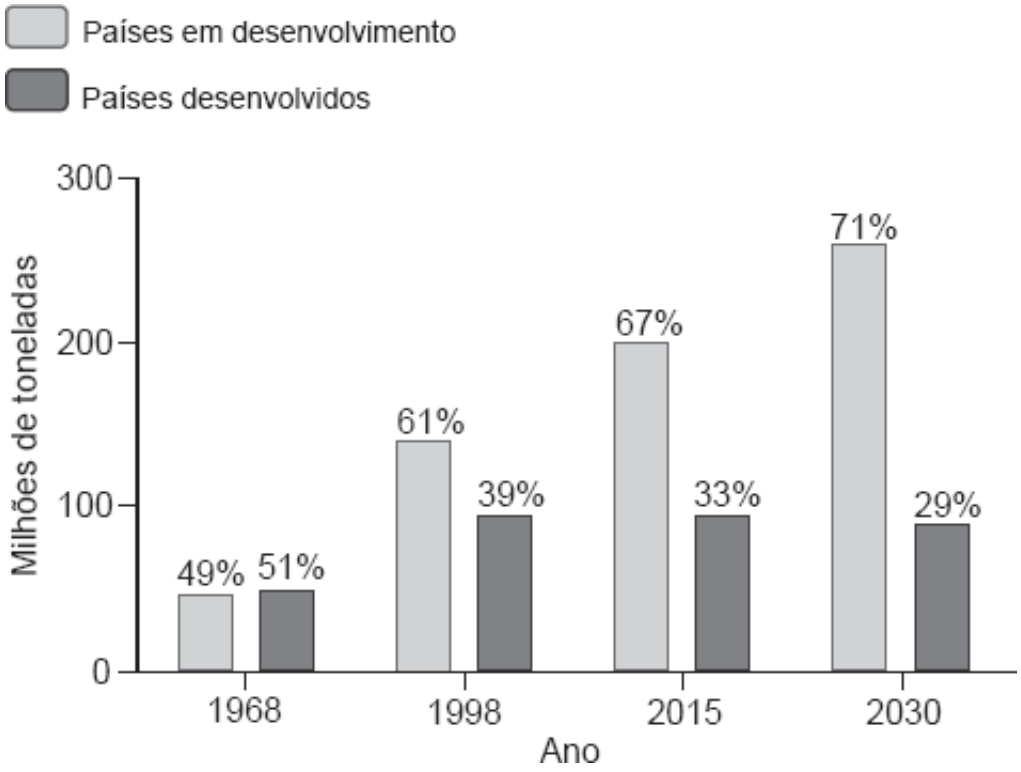
Fonte: AGE/MAPA e SGE/EMBRAPA com dados da CONAB.

Neste contexto deve-se refletir sobre o futuro da produção animal no mundo e os reflexos que esta deverá operar naquela efetuada em nosso país. O Quadro 47.3 mostra a evolução da expansão demográfica mundial; de sua análise entende-se que as taxas de natalidade estão reduzidas e assim continuarão nos países desenvolvidos. Ora, uma das premissas para um aumento de demanda por carne reside na existência de quem a consuma. Assim, não deverão ser as taxas de expansão demográfica de 0,2 ou 0,4% dos países desenvolvidos que garantirão a agregação de demanda necessária para motivar qualquer tipo de expansão. De fato, não serão os países desenvolvidos que já consomem 82,7 kg *per capita*/ano de carne, o motor da indústria cárnea do futuro, pois dificilmente alcançarão um consumo *per capita*/ano talvez, maior que 100 kg. Assim, deverão ser os países em desenvolvimento, com consumo menor de 31,3 kg *per capita*/ano que acelerarão o agronegócio cárneo, em especial o brasileiro, que tem potencial para praticamente dobrar a oferta mundial nos próximos 40 anos. Em outras palavras, não serão os que comem 3.400 calorias/dia que passarão a ingerir 5.000 calorias/dia, mas sim os que ingerem 2.700 calorias/dia que deverão se aproximar das 3.400 calorias/dia. Neste contexto, a expansão da demanda nos países em desenvolvimento superará aquela de produção desses países, gerando novos polos importadores e alavancando o comércio internacional de carnes, em especial o brasileiro.

QUADRO 47.2 Projeção da exportação de carnes pelo Brasil (em mil toneladas).

Ano	Carne bovina	Carne suína	Carne de frango
2015	2.099	515	4.095
2016	2.164	538	4.258
2017	2.239	561	4.396
2018	2.318	584	4.582
2019	2.398	607	4.734
2020	2.479	630	4.929
2021	2.560	652	5.087
2022	2.640	675	5.284
2023	2.721	698	5.443
2024	2.802	721	5.642
2025	2.883	744	5.802
Variação %	37,4%	44,5%	41,7%

Fonte: AGE/MAPA e SGE/EMBRAPA com dados da CONAB.



■ **Figura 47.1** Projeção da evolução da produção mundial efetiva de carnes – comparação entre países desenvolvidos e em desenvolvimento.

É evidente, neste cenário, que novas potências de produção cárnea surgirão com franco destino exportador, como já vem ocorrendo com o Brasil (carne bovina, de aves e suína).A progressão brasileira atual e aquela que ainda está por vir deverão provocar raras reações positivas, sobretudo por parte dos países que tiverem que

ceder algum espaço para o Brasil. Barreiras poderão ser impostas à nossa produção e exportação de produtos cárneos, sobretudo as não alfandegárias. A própria natureza dos produtos cárneos coloca-os na mira de medidas sanitárias. Neste contexto incluem-se as discussões em relação ao uso de produtos veterinários para aumentar a produção, em especial quanto ao significado toxicológico dos resíduos que poderão deixar em tecidos de animais tratados. Outra questão atual e de relevância neste cenário diz respeito ao uso de antimicrobianos em animais de produção e o crescente aumento de resistência de bactérias a antimicrobianos de uso em Medicina Humana. É necessário que se atente para as demandas geradas por estas questões uma vez que poderão representar sérios problemas de exportação aos produtores rurais brasileiros que para elas não voltarem sua atenção e sua práxis. Cabe, portanto, e ainda que brevemente, comentar um pouco mais sobre algumas das variáveis que têm influenciado de maneira significativa a expansão do mercado de alimentos e do comércio internacional de produtos cárneos.

QUADRO 47.3 Evolução da expansão demográfica mundial.

	Período (anos)					
	1979-1981	1987-1999	2015	2030	2050	2004-2050
Mundo	4.430	5.900	7.707	8.270	9.322	+ 110,4%
Países em desenvolvimento	3.259	4.595	5.858	6.910	7.987	+ 145,1%
Países desenvolvidos	789	892	951	979	986	– 8,6%
Países em transição	382	413	398	381	349	+ 25,0%

Modificado de Desousart, 2005.

AS CRISES EUROPEIAS E SEUS REFLEXOS NA PRODUÇÃO ANIMAL

Duas crises ocorridas na Europa agudizaram a percepção dos consumidores de todo o mundo e, em especial dos europeus, em relação à necessidade de segurança e à qualidade dos alimentos de origem animal. A primeira coincidiu com o aparecimento da encefalopatia espongiforme bovina (ou BSE, *bovine spongiform encephalopathy*) em 1995/1996 e, principalmente depois da constatação de que esta patologia tinha como causa o uso – na alimentação de bovinos – de farinha de carne proveniente de ovinos portadores de outra encefalopatia conhecida como *scrapie.* A segunda crise ocorreu na Bélgica pouco tempo depois, em 2000, e estava ligada à qualidade da carne de aves. Especificamente constatou-se contaminação de carne de frango por uma dioxina – produto cancerígeno – em consequência do uso impróprio de óleo queimado para peletização de ração para frangos de corte.

Estas duas crises produziram uma queda drástica do consumo de carne, principalmente na Europa, o que levou os distribuidores de produtos de origem animal a exigir dos produtores rurais a adoção de medidas concretas ligadas à manutenção da qualidade dos alimentos de origem animal, dentre as quais: certificado de procedência, rastreabilidade, condições de alojamento e bem-estar dos animais, ausência de resíduos de substâncias químicas, garantias ligadas à segurança e à qualidade dos alimentos fornecidos aos animais. Estas questões acabaram assumindo grande importância no mercado internacional de alimentos e, consequentemente, no agronegócio. De fato, o conhecimento dos riscos ligados à ingestão dos alimentos de origem animal assumiu papel decisivo na escolha de produtos pelos consumidores e, consequentemente, para o comércio entre as nações.

Ressalta-se, neste momento, que uma nova e terceira crise complicou esta situação que já era de alguma forma complexa: a constatação do aumento de prevalência/incidência de microrganismos resistentes aos antimicrobianos e a possível relação deste fato com o uso de antibióticos em Medicina Veterinária e, muito especialmente, quando feito como aditivos zootécnicos. Embora nada tenha sido cientificamente produzido

nesta área que comprovasse esta associação (ver a esse respeito, *Capítulo 51*), medidas restritivas graves foram impostas ao uso destes insumos na Europa e em outros países do mundo, como medidas de precaução.

Finalmente, cabe lembrar a ocorrência da gripe aviária em países asiáticos e na América do Norte, o que reduziu drasticamente os plantéis de aves daqueles países. Esta ocorrência, relacionada com subsequente aumento da incidência de casos humanos de pneumonias e broncopneumonias virais, acabou complicando ainda mais o panorama mundial ligado à produção mundial de frangos de corte. A epidemia de gripe causada em suínos pelo vírus H_1N_1, chamada erroneamente de "gripe suína", só piorou a percepção do consumidor a respeito das práticas agropecuárias em produção animal.

Embora de maneira não intencional, essas crises impuseram a adoção de medidas ligadas a segurança alimentar, saúde pública, biossegurança, bem-estar animal e estabilidade/segurança/preservação da vida selvagem e do meio ambiente; estas questões assumiram papel determinante para aqueles que desejam produzir e/ou exportar produtos agropecuários em um mercado globalizado. De fato, embora os grandes distribuidores internacionais de *commodities* agrícolas continuem a buscar produtos economicamente mais viáveis, passaram a exigir dos produtores/exportadores garantias de que estes alimentos tenham sido produzidos de acordo com os desejos e as expectativas de seus consumidores. E, assim o fazem, porque precisam manter a lucratividade de seus negócios e as fatias de participação que têm no mercado global.

Dessa forma, as exigências dos consumidores quanto à qualidade dos alimentos de origem animal e quanto à forma com que estes são produzidos têm causado profundo impacto na produção animal mundial. A ênfase anteriormente dada ao aumento da produtividade, representada, por exemplo, pelo uso de mecanização agrícola, de adubos ou insumos similares, de praguicidas, de medicamentos veterinários ou de aditivos zootécnicos, vem perdendo espaço para necessidades agora emergentes e ligadas à qualidade dos alimentos produzidos, à preservação do meio ambiente, ao manejo adequado e "humanitário" dos animais de produção, à redução do uso de substâncias farmacologicamente ativas durante as fases de produção e à redução de cepas de bactérias resistentes aos antimicrobianos (ver, a esse respeito, *Capítulo 51*). A polêmica relacionada com o uso de sementes ou de plantas transgênicas também se inclui neste quadro.

A mudança de atitude dos consumidores e, por consequência dos distribuidores praticamente exigiu que as autoridades governamentais, ligadas à produção e/ou à importação de alimentos de origem animal em cada país, se posicionassem a respeito das questões apontadas anteriormente. Este posicionamento materializou-se e tem-se consolidado na forma de alterações ou substituições de legislações ligadas a estas questões.

Nos *Capítulos 48* a *52* serão apresentados e discutidos de modo crítico os mais relevantes grupos farmacológicos de medicamentos ou aditivos zootécnicos usados para aumentar a produção animal, assim como as principais questões de saúde pública levantadas em relação a este uso.

CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO DOS AGENTES QUE AUMENTAM A PRODUÇÃO ANIMAL

Deve ser destacado de início que agentes que aumentam a produção animal de natureza hormonal (anabolizantes ou outros hormônios), antigamente chamados de promotores de crescimento, não são mais usados por terem uso proibido em produção animal no Brasil e, muito especialmente, em avicultura. Mesmo que se pretendesse usar anabolizantes em aves, estas alcançariam a idade indicada para o abate bem antes do início dos possíveis efeitos destes agentes. Deste modo, o crescimento e o tamanho exacerbados que se verificam nos animais de algumas destas raças é produto único e exclusivo da qualidade da alimentação balanceada fornecida e da engenharia genética.

Segundo a Food and Agriculture Organization/Organizacão Mundial da Saúde (FAO/OMS), agentes que aumentam a produção animal são substâncias que, não sendo nutrientes, são administradas aos animais de criação pelas vias oral (incorporadas à ração ou à água de bebida) ou parenteral (injetados ou implantados), visando aumentar a produtividade. Como já mencionado, esses agentes eram chamados de promotores do crescimento. O aumento de produtividade que favorecem traduz-se por: (1) aumento do ganho de peso ou da produção de leite; (2) diminuição do tempo necessário para que se alcance o peso ideal para o abate (tempo de engorda); (3) diminuição da quantidade de alimento consumido pelo animal até o momento do abate, isto é, aumento da eficiência alimentar; (4) aumento da uniformidade do plantel e diminuição da porcentagem de

descartes; e, dentre tantos outros, (5) melhora nas qualidades organolépticas, de textura e diminuição do teor em gordura das carcaças. Neste contexto, embora a prevenção de enfermidades infecciosas ou parasitárias resulte também em aumento do ganho de peso, produtos destinados a esta finalidade, assim como para reduzir a mortalidade de um plantel, não são classificados no Brasil como promotores de crescimento ou aditivos zootécnicos, mas sim como medicamentos veterinários.

Vários são os medicamentos usados como agentes que aumentam a produção animal em pecuária. O Quadro 47.4 mostra os mais frequentemente usados para esta finalidade; há os de natureza hormonal, como os anabolizantes (ver *Capítulo 48*), e outros que incluem os antimicrobianos (ver *Capítulo 51*), os agonistas de receptores beta-adrenérgicos (ver *Capítulo 49*), a somatotropina bovina (ver *Capítulo 50*), os pré-bióticos e os probióticos (ver *Capítulo 52*). Estas substâncias foram desenvolvidas para administração aos animais por diferentes vias, ou seja, adicionadas às rações em quantidades pequenas (mg/kg) por tempo prolongado, na forma de *pellets* implantados no tecido subcutâneo, geralmente no terço médio da orelha dos animais de grande porte (favorecendo, desta maneira, uma liberação lenta e gradual), ou, são ainda, usadas por via parenteral, principalmente por soluções injetáveis.

É importante lembrar que alguns destes agentes, como os anabolizantes, têm seu uso proibido no Brasil, embora tenha sido considerado seguro pela FAO/OMS e, portanto, empregado em diversos países, como, por exemplo, Austrália, Nova Zelândia e EUA (ver *Capítulo 49*).

RESÍDUOS DE AGENTES QUE AUMENTAM A PRODUÇÃO ANIMAL EM PRODUTOS DE ORIGEM ANIMAL

O uso dos agentes que aumentam a produção animal em pecuária carreia, por certo, potencial para que os resíduos dos mesmos sejam encontrados nos tecidos ou produtos derivados dos animais tratados com eles. Estes resíduos podem, assim, alcançar a população consumidora por meio dos alimentos produzidos (carne, leite, ovos etc.) ou processados a partir destes. Esta situação causa preocupação, pois pode ser fonte, ao menos potencial, de problemas ligados à saúde pública. Neste sentido, os recentes avanços da química analítica têm possibilitado a detecção de quantidades mínimas, da ordem de partes por bilhão (ppb) ou partes por trilhão (ppt) de resíduos das substâncias químicas em alimentos de origem animal. No entanto, é necessário que se conheça não apenas que tipo de resíduo foi encontrado, bem como, e, principalmente, a sua quantidade para que se julgue a segurança ou os riscos associados aos resíduos dos agentes que aumentam a produção animal. Estes dois dados são fundamentais, pois, como mostrado em detalhes mais adiante (*Capítulos 48* e *51*), uma certa quantidade de resíduos de aditivos zootécnicos melhoradores de desempenho ou de medicamentos de uso veterinário pode estar presente nos alimentos de origem animal e não ser prejudicial à saúde humana. Para tanto, é necessário que estes resíduos não sejam genotóxicos (*i. e.*, não interajam diretamente com o material genético, levando a mutagênese e/ou carcinogênese) e que seus níveis nos alimentos não excedam os limites máximos de resíduos (LMRs) fixados nacional e internacionalmente para eles. Para os antimicrobianos, exige-se também, que estes resíduos não interfiram com a microbiota do sistema digestório humano.

QUADRO 47.4 Agentes empregados para aumentar a produção animal.

Grupo		Exemplos
Anabolizantes*	Esteroides endógenos (ou naturais)	17β-estradiol; progesterona; testosterona
	Esteroides sintéticos	Melengestrol (acetato); trembolona (acetato); zeranol
Antimicrobianos	Antibióticos ionóforos	Lasalocida; monensina; salinomicina
Outros		Avilamicina; bacitracina metileno dissalicilato; bacitracina de zinco; colistina (sulfato); clorexidina (dicloridrato); enramicina; eritromicina; espiramicina; flavomicina; halquinol; lincomicina; tilosina (fosfato ou tartarato); virginiamicina

Somatotropina bovina	Sometribove, somabubove, somagrebove, somedobove
Agonistas de adrenorreceptores β_2	Ractopamina, zilpaterol
Probióticos	Microrganismos (*Lactobacillus* sp., *Enterococcus faecium*, *Bacillus* sp. etc.)
Pré-bióticos	Mananoligossacarídeos

*Uso não permitido no Brasil.

É o perfil toxicológico de cada substância química que possibilita a fixação de valores de referência toxicológica como NOEL (*no observed effect level* – dose sem efeito) ou NOAEL (*no observed adverse effect level*), IDA (ingestão diária aceitável) e LMR para elas (ver *Capítulos 48* a *51*). Em outras palavras, o parâmetro mais relevante para o embasamento das decisões relacionadas com segurança dos alimentos e presença de resíduos é o conhecimento científico a respeito da toxicidade da substância química encontrada. Assim, cabe à ciência fixar o risco associado à ingestão de resíduos de substâncias químicas em alimentos de origem animal, dentre os quais incluem-se praguicidas, toxinas, metais pesados, aditivos e medicamentos de uso veterinário, como, por exemplo, os antimicrobianos como aditivos. Salienta-se, porém, que a gestão ou o gerenciamento do risco efetivada pelos diferentes países nem sempre se pauta pela ciência, mas por questões de ordem administrativa, econômica e até mesmo política. Embora estas atitudes possam ser questionadas com sucesso na Organização Mundial do Comércio (OMC), isto nem sempre é feito.

VALORES DE REFERÊNCIA TOXICOLÓGICA

Há vários organismos internacionais que legislam sobre resíduos de medicamentos veterinários em alimentos, dentre os quais cabe destacar a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA. Na União Europeia (UE), o registro de produtos farmacêuticos e de *premixes* medicados é feito pela Agência Europeia para Avaliação de Medicamentos (EMA, European Medicines Agency). No Brasil, cabem aos diversos setores do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) a autorização e a normatização do uso de medicamentos veterinários e aditivos e, também, a fixação e o controle dos níveis residuais dos mesmos em tecidos de origem animal. A Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) também analisa, no Brasil, a presença de resíduos de medicamentos veterinários e aditivos em alimentos de origem animal; porém, o faz apenas em alimentos recolhidos em pontos de venda ao consumidor. Dessa forma, os órgãos legisladores brasileiros, assim como os de outros países, seguem preferencialmente os princípios e valores estabelecidos pelo *Codex alimentarius* da FAO/OMS.

Cabe à OMC, por meio de acordos sanitários e fitossa-nitários, em nível mundial, a regulamentação da qualidade dos alimentos com relação aos resíduos de medicamentos veterinários e de aditivos em alimentos de origem animal. Esta organização, por sua vez, embasa suas decisões no *Codex alimentarius*.

A Comissão do *Codex alimentarius* (CAC) foi criada em 1961/1962 pelo órgão das Nações Unidas ligado à agricultura e à alimentação (FAO) e pela OMS. Diversos países foram signatários da carta de criação dessa Comissão, dentre eles, o Brasil. De acordo com os estatutos da CAC, este organismo tem por finalidade:

- Proteger a saúde dos consumidores e assegurar práticas equitativas de mercado
- Promover a coordenação de padrões de referência relacionados com a qualidade dos alimentos.

A CAC prepara e divulga dispositivos de recomendação em forma de códigos de práticas, diretrizes e outras medidas similares, destinadas a garantir suas finalidades. Assim, são exemplos: as recomendações ligadas às boas práticas de manejo de medicamentos veterinários (formas de aplicação, posologia etc.), aquelas referentes à amostragem de tecidos a serem analisados para presença de resíduos (forma de coleta, número mínimo de amostras etc.), e outras normas relacionadas à análise dos resíduos propriamente ditos (padronização e sensibilidade dos métodos analíticos, métodos de extração dos resíduos, substâncias químicas a serem

procuradas etc.).

Para a consecução de seus objetivos, a CAC agrupa-se em algumas áreas e emprega diversos comitês: um para cada uma de suas funções. Cabe ao CCRVDF (Codex Committee on Residues of Veterinary Drug in Foods) a análise do significado toxicológico de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos. Este comitê é assessorado em seus trabalhos pelo JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), um grupo de especialistas de reconhecimento internacional especialmente convocado para este trabalho pela FAO/OMS. Ao JECFA cabe a análise da documentação científica existente a respeito dos medicamentos veterinários e aditivos (dados de toxicidade e de farmacocinética e de exposição, entre outros) e a sugestão de valores de referência toxicológica (NOEL, IDA e LMRs) para estes medicamentos. Esta sugestão é analisada pelos membros do CCRVDF e, posteriormente, pela CAC, a quem cabe fixá-los ou não como padrões de referência internacional.

Entende-se por limite máximo de resíduo (LMR) de um medicamento ou aditivo de uso veterinário ou de seus metabólitos, a concentração máxima de resíduo (em mg/kg ou µg/kg do produto fresco) resultante de seu uso clínico/profilático em animais e recomendada pela CAC como legalmente permitida, isto é, como aceitável e segura à saúde do consumidor que ingira este alimento. Este limite (LMR) é estabelecido com base na análise toxicológica da substância em tela, ou seja, do risco ou perigo que ela possa representar para a saúde humana.

Por sua vez, entende-se por risco a probabilidade do aparecimento de um efeito adverso e a magnitude deste efeito. Este risco é calculado por meio da IDA (em mg/kg ou µg/kg) do medicamento ou aditivo, ao qual se incorpora um fator de segurança (FS) da ordem de 10, podendo ser este até mesmo de 100 vezes. A fórmula empregada para o cálculo do LMR é a seguinte:

$$LMR = \frac{IDA}{FS}$$

Destaca-se, no entanto, que outros fatores intercorrentes podem levar os membros do JECFA do *Codex alimentarius* a determinar valores outros de LMRs que não necessariamente se esperaria de uma simples divisão da IDA por um FS fixo. Assim, como exemplo, pode-se citar entre outros: a qualidade da metodologia analítica disponível para as análises residuais, a qualidade e a pertinência dos dados toxicológicos avaliados etc.

A IDA, por sua vez, é calculada a partir do valor NOEL de uma substância química ou, no caso daquelas com efeito hormonal, o NOHEL (*no observed hormonal effect level*) ao qual se incorpora, também, um fator de segurança da ordem de 100. Entende-se por NOEL ou NOHEL a maior dose de uma substância química que, se usada, não produz efeitos adversos, como calculado na mais sensível de pelo menos três espécies animais. O FS é incorporado visando atender às demandas geradas pela variação individual de sensibilidade do consumidor às substâncias químicas (idade, sexo, estado de higidez etc.); o valor 100 aqui empregado normalmente é fixo. Resulta do emprego de dois fatores de segurança de magnitude 10 (10 × 10 = 100). O primeiro fator é empregado considerando-se ser o ser humano 10 vezes mais sensível que a mais sensível das espécies animais de onde derivou o NOEL ou NOHEL. O segundo é usado considerando-se a variabilidade existente entre as pessoas (sexo, raça, idade, estado nutricional, presença de doenças etc.), ou seja, que exista uma fatia da população 10 vezes mais sensível aos efeitos de um medicamento que a média da população.

Neste particular, os valores de NOEL ou NOHEL advêm da avaliação crítica e sistemática da literatura científica mundial e daquela produzida pelo fabricante do medicamento a respeito da toxicidade das substâncias químicas que o compõem. São analisados: oncogenicidade, genotoxicidade, teratogenicidade, toxicidade reprodutiva, fetotoxicidade, toxicidade sistêmica aguda, prolongada e crônica (hepática, cardíaca, muscular, renal etc.), capacidade alergizante, ações adversas sobre a microbiota do sistema gastrintestinal, toxocinética, toxodinâmica etc.). A fórmula de cálculo da IDA é a seguinte:

$$IDA = \frac{NOEL \text{ ou } NOHEL}{FS}$$

No caso específico dos antimicrobianos, além do cálculo da IDA com base em análises toxicológicas (como especificado anteriormente) é ainda obrigatório que se busquem possíveis efeitos dos mesmos sobre a

microbiota do sistema gastrintestinal (TGI) humano. Dessa maneira, mostrou-se, a partir de estudos conduzidos *in vitro* e *in vivo* com bactérias da microbiota intestinal humana, que é possível prever a pressão de seleção exercida por antimicrobianos, ou seja, sua capacidade de induzir resistência bacteriana. Ficou, assim, caracterizado que esta pressão de seleção é dependente da dose do antimicrobiano, sendo, pois, factível o cálculo da quantidade do mesmo a partir da qual ele induziria o desenvolvimento de resistência. Esta constatação tornou possível o cálculo de uma IDA (em mg/kg ou µg/kg) com base em análises microbiológicas e por meio de fórmulas especificamente desenvolvidas como, por exemplo, pela que segue:

$$\text{IDA microbiológica} = \frac{\text{CIM50 (µg/kg)} \times \text{MCC (g)}}{\text{FA} \times \text{FS} \times \text{PC (60 kg)}}$$

Em que CIM50: média geométrica da dose do antimicrobiano que inibe 50% do crescimento das espécies bacterianas mais sensíveis do TGI humano; MCC: produção fecal humana por dia (estimada em 300 g); FA: fração do antimicrobiano disponível no nível da porção superior do TGI humano; FS: fator de segurança, da ordem de 10 ou 100; PC: peso corporal humano (estimado como 60 kg).

Assim, por tudo quanto exposto, depreende-se que, para o cálculo do LMR de um antimicrobiano, os membros do JECFA consideram dois valores de IDA: um dito toxicológico e derivado de cálculos de toxicidade e outro, dito microbiológico derivado de ensaios relativos a possíveis efeitos sobre a microbiota do TGI humano. O menor dos dois valores encontrados é usado para fixação da IDA e, consequentemente, dos LMRs deste antimicrobiano em tecidos de animais com ele tratados.

Fica assim claro que, ao fixar-se o LMR, consideram-se riscos importantes das substâncias químicas para a saúde pública como, por exemplo, aqueles ligados ao TGI, à oncogenicidade ou à genotoxicidade. Neste sentido, o LMR de substâncias carcinogênicas é zero, isto é, resíduos destas substâncias não devem ser encontrados em alimentos. Este é o caso do dietilestilbestrol e dos outros anabolizantes estilbenes (ver a respeito *Capítulo 48*). Por outro lado, resíduos de substâncias químicas que não são absorvidas ou que são degradadas pelo suco gástrico ou metabolizadas pelo fígado e que não se acumulam no organismo tornam desnecessário o cálculo e o uso de LMR, visto que não representam quaisquer riscos. Este é o caso, por exemplo, dos anabolizantes naturais: 17β-estradiol, testosterona e progesterona.

Importante ressaltar que cabe ao *Codex alimentarius* proceder às análises de risco ou realizar o *risk assessment* de um medicamento, cabendo a cada um dos países-membros adotar as atitudes referentes ao manejo desse risco, ou seja, realizar o *risk management*. Assim, cabe às autoridades governamentais de cada país e, no Brasil ao MAPA, a fixação do período de carência ou de retirada da medicação veterinária, garantindo que os níveis de resíduos do medicamento ou aditivo usado não ultrapassem os valores de LMR fixados para o princípio ativo que eles contemplam. Em outras palavras, deve-se garantir que os níveis de resíduos presentes em músculo, fígado, rim, gordura/pele e, eventualmente em ovos e leite (os tecidos da cesta básica) sejam inferiores aos valores de LMR estabelecidos pelo *Codex alimentarius* para o princípio ativo da medicação nestes tecidos.

A Figura 47.2 mostra a queda dos níveis residuais de um princípio ativo de um medicamento veterinário em músculo em função do tempo após sua remoção. Retas de regressão como estas são usadas para o cálculo do período de carência. Depreende-se da análise da Figura 47.2 que o período de carência é estabelecido a partir do cruzamento da reta representativa do LMR estabelecido pelo *Codex alimentarius* da FAO/OMS para o princípio ativo do medicamento naquele alimento com o limite superior (95%) da reta de regressão construída para a depleção residual após interrupção da medicação ou do fornecimento do aditivo zootécnico.

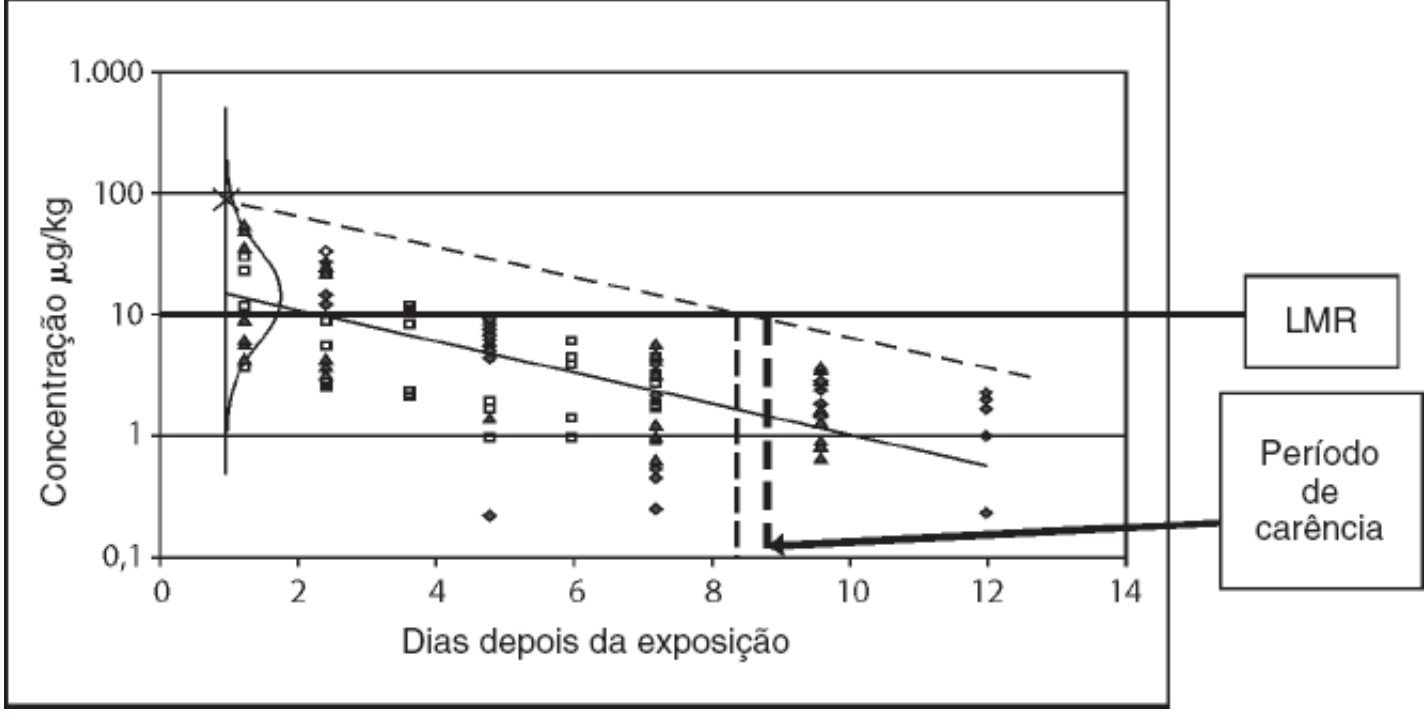
Finalmente, os valores de LMR, antes de serem fixados pela Comissão do *Codex alimentarius,* são, ainda, considerados em relação aos principais alimentos da cesta básica (*i. e.*, 300 g de carne + 100 g de fígado + 50 g de rim + 50 g de gordura + 100 g de ovos ou + 1,5 ℓ de leite), sejam eles elaborados (industrializados), semielaborados ou crus. Isto é, o LMR de uma substância química só é estabelecido se sua IDA multiplicada por 60 (60 kg = peso médio de um ser humano, para base de cálculo) for menor que o total de resíduos (medidos por cromatografia) presentes nos alimentos da cesta básica.

ALGUNS ASPECTOS SOBRE A LEGISLAÇÃO BRASILEIRA RELACIONADOS COM A FISCALIZAÇÃO, O REGISTRO, O USO E O MONITORAMENTO DE RESÍDUOS DE AGENTES QUE AUMENTAM A PRODUÇÃO ANIMAL

No Brasil, como em muitos outros países, cabe ao Ministério da Agricultura, por meio de seus diversos setores, a autorização não apenas do uso de aditivos zootécnicos melhoradores de desempenho, como também dos medicamentos empregados em animais. Dessa forma, cabe destacar algumas das legislações nacionais mais diretamente relacionadas ao uso de substâncias químicas em animais de produção. São elas:

- **Decreto-Lei nº 467 de 13 de fevereiro de 1969 (vigente):** dispõe sobre a fiscalização de produtos de uso veterinário, dos estabelecimentos que os fabricam e dá outras providências. Determina a obrigatoriedade de fiscalização da indústria, do comércio e do uso dos medicamentos veterinários no território nacional e a necessidade de registro de todos os produtos de uso veterinário, elaborados no país ou importados, bem como dos estabelecimentos que os fabriquem, junto ao Ministério da Agricultura. Está atualmente regulamentado pelo Decreto nº 5.053/2004
- **Decreto nº 5.053 de 22 de abril de 2004 (vigente):** define produto veterinário como "toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada destinada a prevenir, diagnosticar, curar ou tratar doenças dos animais, independentemente da forma de administração, incluindo os antissépticos, os desinfetantes de uso ambiental, em equipamentos e em instalações de animais, os pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu hábitat, protejam, higienizem, embelezem, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas". De acordo com o parágrafo 1º do artigo 25 deste Decreto, "dada a importância dos produtos veterinários no diagnóstico, na prevenção, no tratamento e na erradicação das enfermidades dos animais, na produção de alimentos e nas questões de saúde pública, todo produto deverá cumprir com as mais exigentes normas de qualidade, matérias-primas, processos de produção e de produtos terminados, para o qual tomarão por referência as reconhecidas internacionalmente".

  O artigo 61 deste Decreto, que trata dos produtos importados, diz textualmente: "o produto importado só poderá ser comercializado após a realização do controle da qualidade pelo importador, ou, quando o exportador for certificado, observando as normas de BFP, de acordo com normas internacionais, ou, quando apresentar o certificado de análise de controle de qualidade do país de origem"
- **Lei nº 6.198 de 26 de dezembro de 1974 (vigente)**: dispõe sobre inspeção e fiscalização obrigatórias de produtos destinados à alimentação animal e dá outras providências. Está atualmente regulamentada pelo Decreto nº 6.296/2007
- **Decreto nº 6.296 de 11 de dezembro de 2007 (vigente)**: dispõe sobre a fiscalização e inspeção obrigatórias dos produtos destinados à alimentação animal. Estabelece as normas gerais sobre inspeção e fiscalização da produção, do comércio e do uso de produtos destinados à alimentação animal. Em seus capítulos aborda estabelecimentos e produtos; garantias dos produtos; responsabilidade técnica; produção e comercialização; embalagem, rotulagem e propaganda; importação, armazenamento, transporte e comércio; inspeção e fiscalização; controle da qualidade e análise de fiscalização e pericial; obrigações e proibições; sanções administrativas; infrações e processo administrativo.



■ **Figura 47.2** Depleção residual de um medicamento veterinário em tecido de um animal de produção em função do tempo após a interrupção do tratamento ou da administração única do mesmo. Notar a reta de corte representada pelo LMR estipulado pelo *Codex alimentarius* da FAO/OMS.

Como disposto no Quadro 47.5, várias portarias e instruções normativas têm restringido o uso de algumas moléculas em produção animal, seguindo orientação de órgãos de normatização internacional como, por exemplo, do *Codex alimentarius* da FAO/OMS ou, ainda, de grupos de trabalho especialmente criados pelo MAPA para avaliar a segurança relativa ao uso de produtos veterinários ou aditivos em animais de produção.

Outras Instruções Normativas relevantes e publicadas pelo MAPA são as seguintes:

- **Instrução Normativa nº 13 de 30 de novembro de 2004 (vigente)**: estabelece os procedimentos de avaliação de segurança de uso, registro e comercialização dos aditivos destinados à alimentação animal. Em seu item 2.1 define aditivo como "substância, microrganismo ou produto formulado, adicionado intencionalmente, que não é utilizado normalmente como ingrediente, tenha ou não valor nutritivo e que melhore as características do alimento ou dos produtos de origem animal, melhore o desempenho dos animais sadios, atenda às necessidades nutricionais dos animais ou tenha efeito anticoccidiano". Em seus anexos, definem-se os grupos de aditivos em categorias de acordo com os seus grupos funcionais, são estabelecidos padrões de qualidade e requisitos para registro, padroniza-se a rotulagem dos produtos e definem-se os procedimentos de fiscalização
- **Instrução Normativa nº 26 de 09 de julho de 2009 (vigente)**: diz respeito ao regulamento técnico para a fabricação, o controle de qualidade, a comercialização e o emprego de produtos antimicrobianos de uso veterinário. Especifica exigências adicionais ao Decreto nº 5.053/2004, e aquelas necessárias para licenciamento e renovação de licença de produto antimicrobiano de uso veterinário no que diz respeito a eficácia, segurança e determinação do período de carência ou de retirada. Traz, ainda, importantes informações em suas disposições finais como, por exemplo, os prazos para que sejam apresentados os estudos citados neste capítulo
- **Instrução Normativa nº 65 de 21 de novembro de 2006 (vigente)**: trata da autorização para fabricação de produtos para alimentação animal contendo medicamentos. Em especial dá providências relativas a homogeneidade da mistura, validação dos processos de limpeza dos equipamentos, sequência de fabricação (matriz de sensibilidade) e emissão de autorização para a produção. Determina, entre outros, a necessidade da prescrição veterinária
- **Instrução Normativa nº 13 de 03 de outubro de 2003 (vigente)**: aprova o regulamento de boas práticas de fabricação (BPF) de produtos veterinários. Seu atendimento é requisito mandatório para o registro dos

estabelecimentos a ele relacionados

- **Instrução Normativa nº 04 de 23 de fevereiro de 2007 (vigente)**: trata das condições higiênico-sanitárias das instalações, dos equipamentos, dos utensílios, do pessoal e da produção e das boas práticas de fabricação (BPF), assim como dos procedimentos operacionais padrão (POPs). Dentre estes últimos cabe destacar aqueles direcionados a qualificação dos fornecedores, controle das matérias-primas, prevenção de contaminação cruzada, controle integrado de pragas, controle de resíduos e efluentes e, dentre tantas outras de igual relevância, programas de rastreabilidade e recolhimento de produtos
- **Instrução Normativa nº 36 de 07 de junho de 2002 (vigente)**: estabelece normas técnicas de prescrição obrigatória de substâncias sujeitas a controle especial e dos produtos de uso veterinário que as contenham. A Portaria nº 91 de junho de 2008 submeteu à consulta pública um projeto de instrução normativa, que está em fase de consolidação, que ampliará a lista de substâncias sujeitas a controle especial.

QUADRO 47.5 Agentes que aumentam a produção animal de uso proibido em animais de produção no Brasil.

Agentes	Legislação
Avoparcina	Of. Circ. DFPA nº 47/1998
Anabolizantes	IN nº 10/2001
Arsenicais e antimoniais	Portaria nº 31/2002
Cloranfenicol e nitrofuranos	IN nº 9/2003
Hormônios como aditivos em aves	IN nº 17/2004
Olaquindox	IN nº 11/2004
Carbadox	IN nº 35/2005
Violeta de genciana	IN nº 34/2007
Anfenicóis, tetraciclinas, betalactâmicos (benzilpenicilâmicos e cefalosporinas), quinolonas e sulfas sistêmicas	IN nº 26/2009

IN: Instrução Normativa. Of. Circ. DFPA: Ofício Circular do Departamento de Fomento e Fiscalização da Produção Animal.

Há que destacar também, a Portaria nº 51/86 do Ministério da Agricultura, modificada pela de nº 527/95, que instituiu o "Plano Nacional de Controle de Resíduos em Produtos de Origem Animal" (PNCR), com o objetivo de obter informações sobre a prevalência de diversos tipos de resíduos (anabolizantes, praguicidas, antimicrobianos, metais pesados, entre outros) em animais abatidos em estabelecimentos sob Inspeção Federal e a distribuição desta eventual contaminação por região de origem dos animais. Estas informações servem de subsídios aos órgãos de Defesa Sanitária Animal e Vegetal dos Estados para viabilizar medidas corretivas.

Sendo assim, cabe informar que as análises de resíduos em produtos de origem animal realizadas pelo PNCR deverão ser feitas nos laboratórios oficiais e credenciados pela Coordenação Geral de Apoio Laboratorial (CGAL) do MAPA; de modo geral analisam-se antimicrobianos, praguicidas, antiparasitários, anabolizantes e contaminantes a serem pesquisados em carne, leite, mel, ovos e pescado.

Por outro lado, mostra o artigo 7º da Lei nº 9.782/99 do Ministério da Saúde, relativa à criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que cabe a este órgão "estabelecer normas e padrões sobre limites de contaminantes, resíduos tóxicos, desinfetantes, metais pesados e outros que envolvam riscos à saúde". Neste sentido, por meio da Resolução nº 5, a Anvisa instituiu, em janeiro de 2000, um grupo de trabalho encarregado de estabelecer normas e padrões sobre limites de contaminantes, resíduos tóxicos, desinfetantes, metais pesados e outros contaminantes de alimentos, visando, com isto, minimizar os riscos destes à saúde humana. Este grupo de trabalho elaborou um programa com a finalidade específica de avaliar o potencial de exposição do consumidor a resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal adquiridos no

comércio, promovendo ações que garantam a segurança dos alimentos. Em decorrência deste trabalho, foi publicada a Resolução da Anvisa – RDC nº 253 de 16 de setembro de 2003 (Ministério da Saúde) – que cria o Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal recolhidos em pontos de venda e distribuição (varejo).

No Brasil dos últimos anos, o aumento da expectativa de vida humana, as mudanças de hábitos alimentares, a maior conscientização da sociedade em relação às questões ambientais, a ideia ingênua e generalizada da população de que "tudo que é químico é tóxico e tudo o que é natural não é tóxico", a existência do Código de Defesa do Consumidor e dos Tribunais de Pequenas Causas, as facilidades de difusão de informações através da Internet, a existência de organizações de defesa do consumidor (como o Instituto de Defesa do Consumidor – IDEC) em nosso país e, em nível mundial, da Consumers International e do Green Peace, vêm exigindo uma postura mais crítica dos órgãos governamentais, da indústria farmacêutica e dos profissionais ligados à agropecuária no tocante à questão dos resíduos de substâncias químicas medicamentosas ou não em alimentos. De igual forma, questões ligadas às condições de manejo e bem-estar dos animais de criação estão a merecer, também, atenção e análise mais cuidadosa por parte dos produtores rurais, em geral, e dos médicos-veterinários, em particular, pois vêm despertando enorme interesse por parte de entidades ambientalistas.

O Código Brasileiro de Defesa do Consumidor traz em seu artigo 8 que "os produtos e serviços colocados no mercado de consumo não acarretarão riscos à saúde ou à segurança dos consumidores, exceto aqueles considerados como normais ou previsíveis em decorrência de sua natureza e fruição, obrigando-se os fornecedores, em qualquer hipótese, a dar as informações necessárias e adequadas a respeito". Abre, portanto, amplo espaço à população para que questione legalmente a manutenção e o respeito a seus direitos, dentre os quais inclui-se aquele de ingerir alimentos de boa qualidade. De fato, o artigo 1º do Código Penal Brasileiro reza *Nulum crime, nulum pena sine lege*, isto é, "não existe crime sem lei anterior que o defina", o que significa que "não se pode aplicar uma pena sem a prévia cominação legal". Ora, a existência da legislação anterior abre a todo brasileiro o direito de questionar legalmente todos aqueles que, consciente ou inconscientemente, venham a comprometer a qualidade dos alimentos consumidos, incluindo-se aqui aqueles de origem animal.

Dessa forma, é relevante que se tenha em mente que a qualidade dos alimentos de origem animal só pode ser garantida se entendermos a cadeia de produção destes alimentos, visto que ela começa na fazenda (antes mesmo de se iniciar a criação, no momento em que se vão escolher a espécie e as raças dos animais a serem criados), estendendo-se até o momento em que o alimento, processado ou não, é levado à boca (pois a contaminação por substâncias químicas ou por bactérias pode acontecer ainda neste momento). A expressão *from farm to fork*, isto é, que os cuidados com a contaminação devam existir "da fazenda ao garfo", usada na América do Norte sumariza de forma muito feliz o que agora se considera. Neste sentido, há que se estender a fiscalização e os cuidados relativos à contaminação dos alimentos a toda a cadeia produtiva, aplicando-se a ela o Sistema de Análise de Riscos em Pontos Críticos (SARPC) ou *Hazard Analysis of Critical Control Points* (HACCP), ligado às normas de controle de qualidade de programas, como, por exemplo, a ISO-9000. De fato, somente um programa como este permite que se faça a rastreabilidade do problema, isto é, que se determine de maneira precisa o ponto em que a contaminação ocorreu, fato indispensável para que seja possível a imediata aplicação de medidas de correção. O trabalho dos médicos-veterinários e o uso prudente dos medicamentos e dos aditivos, neste contexto, são indispensáveis e fundamentais.

Dessa forma, é essencial que se tenha em mente que o uso prudente ou correto dos medicamentos veterinários e, em especial, dos aditivos zootécnicos melhoradores de desempenho deve ser feito de acordo com as boas práticas recomendadas para o uso de medicamentos em Medicina Veterinária, isto é, apenas para as espécies para as quais foram desenvolvidos e com observação rígida da posologia e dos períodos de carência fixados em bula ou rótulo dos produtos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mudanças comportamentais e inovações científicas vêm transformando a realidade. A ciência oferece e a sociedade aceita, muitas vezes sem discutir, mudanças do destino. A soja, o arroz, o milho e outros vegetais transgênicos, a decodificação do genoma humano, as experiências com embriões animais e humanos, os avanços da indústria farmacêutica e da tecnologia ligada à alimentação dos animais de produção são fatos

indiscutíveis dos nossos dias. Confrontados com essa vertigem de mudanças, entre o fascínio e o medo, somos chamados a formular juízos de valor. Onde há abertura, a escolha se instala, trazendo consigo o seu complemento, esse sim inescapável: a interrogação ética. Onde estão os limites que não devem ser ultrapassados? E quem os fixa? Com que autoridade? Outorgada por quem? Quem toma decisões sobre temas tão polêmicos como o uso de agentes que aumentam a produção animal? Como decidir e elaborar normas em tempos de mudanças tão rápidas? Que estruturas de debate público, de deliberação coletiva, de informação e de educação sustentariam o campo argumentativo necessário ao acompanhamento dos progressos da ciência nos domínios da agropecuária?

O fato é que tanto no plano das relações privadas, quanto naquele das relações sociais, o nosso tempo impõe uma ética do debate, em que primam o valor do argumento, a troca de opiniões, a transparência no trato dos problemas. Exatamente o anátema da proibição e da censura. Na sociedade do conhecimento, a democracia se pratica com reflexão, com o reconhecimento da complexidade do que se nos é dado viver. Não há por que se atribuir às novas tecnologias ligadas à produção animal um gosto Faustiano de pacto com o diabo. Os medos e as angústias, às vezes justificados, só podem ser enfrentados com progressos nos campos da ciência e do espírito.

BIBLIOGRAFIA

Brasil. Ministério da Agricultura. Portaria nº 86 de 26/01/1979. Aprova o Programa Nacional de Controle de Resíduos Biológicos em carnes. In: *Associação Brasileira das Indústrias de alimentação*. Compêndio da Legislação de alimentos: consolidação das normas e padrões de alimentos. São Paulo: ABIA, v. 1A, p. 63-69, 1992.

Brasil. Ministério da Agricultura, Abastecimento e Reforma Agrária. Assessoria de Gestão Estratégica. Brasil projeções do agronegócio 2011/2012 a 2021/2022. Brasília, abril de 2012. Acesso em 29 de outubro de 2015: http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Ministerio/gestao/projecao/Projecoes%20do%20Agronegocio%20Brasil%202011-20012%20ª%202021-2022%20(2)(1).pdf.

Brasil. Ministério da Agricultura, Abastecimento e Reforma Agrária, Portaria nº 51 de 06/02/1986. Institui o Plano Nacional de Controle de Resíduos Biológicos em Produtos de Origem Animal. Diário Oficial da União, Brasília (DF), seção 1, de 07/02/1986. P.2228.

Carl, E.C.; Susan, K. Evaluation of veterinary drug residues in food for their potential to affect human intestinal microflora. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 29, p. 238-261, 1999.

Committee for Veterinary Medicinal Products. CVMP working party on the safety of residues. *Guideline document*. v. III/5619/94-EN. 1994.

Desouzart, O. O lobo mau do mercado internacional de carnes. *Ave World*. 16:32-37, 2005.

Fernando, R., Maria I.N.S., Agonistas α_2 – Adrenérgicos como promoteres do crescimento animal. *Rev Farm Bioquím.* USP, v. 33, pp. 13-21, 1997.

Fundação IBGE. Aspectos da evolução da agropecuária brasileira. Fundação IBGE. v. A evolução da pecuária. p. 31-53, 1989.

Heitzman, Jr. Veterinary drug residues: residues in food producing animal and their products – reference material and methods. Oxford Blackwell. 2 ed. 1994.

Henrik, C.W.; Frank, M.A.; Lars, B.J.; Anette, M.H.; Flemming, B. Use of antimicrobial growth promoters in food animals and enterococcus faecium resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe. *Emerging Infectious Diseases*. v. 5, p. 329-335, 1999.

JEFCA. Evaluation on certain veterinary drug residues in food. *Thirty-eighth report of the Joint FAO/WHO expert committee on food additives*. Annex 5, WHO report 815, 1977.

Khalid, P.L. Natural sex steroids and their xenobiotic analogs in animal production: growth, carcass quality, pharmacokinetics, metabolism, mode of action, residues, methods and epidemiology. Critical reviews. *Food sci. Nutr.* v. 37, p. 93-209, 1997.

Lean, I.J., Curtis, M., Dyson, R., Lowe, B., Effects of sodium monensin on reproductive performance of dairy cattle. I. Effects on conception rates, calving-to-conception intervals, calving-to-heat and milk production in dairy cows. *Australian Vet J.,* v. 71, p. 273-277, 1994.

Nascimento, E.S., Midio A.F., Hôrmonios anabolizantes em alimentos; aspectos analíticos. *Ciênc Cult.* v. 42, p. 1052-1056, 1990.

Palermo-Neto, J. Resíduos de medicamentos veterinários em alimentos. *Ave World.* v. 16, p. 44-47, 2005.

Palermo-Neto, J.; Spinosa, H.S; Górniak, S.L. *Farmacologia aplicada à avicultura: Boas práticas no manejo de medicamentos*. São Paulo: Roca, 2005. 366p.

Porfírio, T. A., Resíduos em carnes. *Hig. Aliment*. v. 8, p. 26-27, 1994.

Ribeiro, A. R. Multiproteína: ela veio para ficar. *Feed and Food.* v. 34, p. 23-28, 2010.

Rosário, T.R. Aspectos relacionados à legislação vigente w ao registro de medicamentos e de aditivos em avicultura no Brasil. In: Palermo-Neto, J., Spinosa, H.S.; Górniak, S.L. *Farmacologia aplicada à avicultura: boas práticas no manejo de medicamentos*. São Paulo, Roca Ed., p. 303-318, 2005.

Tollepson, L.; Miller, A. M. Antibiotic use in food animals: Controlling the human health impact. *Journal of AOAC Intl.* v. 83, p. 245-253, 2000.

WHO. Health aspects of residues of anabolics in meat. Copenhagen; *Euro Reports and Studies.* v. 59, 1981.

WHO/FAO. Comission del Codex Alimentarius. Manual de procedimento. *Secretaria del Programa Conjunto FAO/OMS sobre normas alimentares,* FAO, Roma. v. 8, p. 1-213, 1993.

WHO/FAO. Global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food. *WHO/CDS/CSR.* v. 4, p. 1-21, 2000.

48

Anabolizantes

João Palermo-Neto

INTRODUÇÃO

Segundo a Food and Agriculture Organization/Organização Mundial da Saúde (FAO/OMS), anabolizantes são substâncias que aumentam a retenção de nutrientes fornecidos pela alimentação. O termo, no entanto, tem sido empregado em outro contexto; é nome genérico que se atribui especificamente aos esteroides anabólicos, os quais são um grupo de compostos naturais e sintéticos. Em especial**,** quando usados, aumentam a retenção do nitrogênio proteico e não proteico presentes nos alimentos e sua subsequente transformação em proteína, particularmente nos músculos esqueléticos. Portanto, produzem aumento da massa muscular e do peso dos animais.

A palavra "anabolizante" deriva de "anabolismo", nome dado ao conjunto de processos fisiológicos que resultam na fixação de nutrientes e, consequentemente, na formação e no crescimento dos tecidos. Neste contexto, é relevante comentar que os esteroides anabólicos têm em comum a capacidade de produzir, em maior ou menor proporção, efeitos androgênicos e efeitos anabólicos. Efeitos androgênicos são aqueles responsáveis pelo desenvolvimento do sistema reprodutor masculino e pelas características sexuais secundárias dos machos; efeitos anabólicos são aqueles que se traduzem pela maior retenção do nitrogênio alimentar com consequente aumento da massa e da força muscular (efeito miotrófico), fato que ocorre por ação específica destes compostos em receptores presentes no núcleo das células.

Há muito tempo sabe-se que os hormônios masculinos e seus derivados têm atividade anabolizante nos músculos esqueléticos. De fato, em quase todas as espécies de mamíferos, a musculatura dos machos é mais desenvolvida que a das fêmeas, o que lhes empresta tamanho e peso maiores. Esta diferença é consequência do fato de serem as fibras musculares de machos mais largas que as de fêmeas. Dessa maneira, uma série grande de estudos tem mostrado que o desenvolvimento dos músculos estriados é dependente dos andrógenos. O mais simples destes estudos, por exemplo, documenta o fato de ter a castração a capacidade de produzir a regressão da musculatura esquelética em machos de várias espécies de mamíferos, efeito este totalmente revertido pela administração de andrógenos, em particular da testosterona. Observações desse tipo têm possibilitado que se dê aos andrógenos o nome de agentes miotróficos, isto é, substâncias que apresentam ação anabólica direta na musculatura esquelética.

Outros hormônios têm, no entanto, ação positiva na síntese de proteínas. Assim, por exemplo, sabe-se que tanto os estrógenos como a progesterona, bem como o hormônio do crescimento e a insulina, aumentam o peso dos animais de maneira significativa. Suas ações, no entanto, são mais complexas e generalizadas e, muito embora possam ser incluídos no rol das substâncias ditas anabólicas, não podem ser considerados como agentes anabólicos ou miotróficos propriamente ditos, isto é, não têm ações específicas sobre a síntese de proteínas na musculatura esquelética.

A constatação do efeito miotrófico dos esteroides anabólicos encontrou uso terapêutico imediato no

tratamento de enfermos que apresentam caquexia ou que se encontram em fase acelerada de catabolismo, uma vez que aumentam não apenas a massa muscular, mas também a mielopoese, a produção de eritropoetina e de eritrócitos. Este uso terapêutico ainda é feito em nosso e em diversos países. Destaque-se e de relevância, que os hormônios estrogênicos e progestogênicos também encontram amplo emprego na terapia humana em formulações farmacêuticas anticoncepcionais, na reposição hormonal, preponderantemente em mulheres pós-menopausa e na prevenção da osteoporose. Podem, ainda, ser usados na prevenção de doenças cardiovasculares e no tratamento de certas formas de câncer de mama e de próstata.

No entanto, a descoberta da capacidade apresentada, em especial, pelos andrógenos, de estimular a síntese proteica em muitos tecidos, especialmente no músculo, sugeriu usos adicionais para estes hormônios, isto é, para produção de efeitos que se manifestassem além da esfera sexual (miotróficos). Iniciou-se, então, uma corrida para a busca de derivados sintéticos ou semissintéticos dos esteroides naturais que tivessem efeitos mínimos sobre a esfera sexual e máximos sobre a síntese proteica muscular.

Neste contexto, a capacidade que os anabolizantes apresentam de aumentar a massa muscular esquelética dos animais encontrou na pecuária de corte sua maior e mais polêmica aplicação. De fato, desde os tempos mais remotos vem o ser humano buscando e recorrendo a tecnologias que permitam o aumento da produção de alimentos por parte dos animais de interesse zootécnico. Os esportistas e os criadores de animais para competição, por outro lado, têm consciência dos efeitos destas substâncias sobre o desenvolvimento e a força muscular, efeitos estes que as levaram a ser enquadradas no grupo dos chamados agentes de dopagem ou de *doping*.

No presente capítulo serão abordados os anabolizantes de interesse agropecuário, em uso, no momento, em vários países do mundo. Ressalte-se, no entanto e já de início, que embora sejam estas substâncias livremente empregadas para o aumento da produção de carne em bovinos de corte, nos EUA, na Austrália, na Nova Zelândia, no México, no Canadá e, entre outros, os anabolizantes são proibidos de comercialização no Brasil (para detalhes, ver *Capítulo 47*). Esta restrição, seus prováveis motivos e suas consequências são também objeto de análise deste capítulo. Finalmente, o hormônio de crescimento e seus derivados (somatostatina e somatomedina) e os agonistas de receptores beta-adrenérgicos não serão aqui discutidos por não serem agentes anabólicos; no entanto e pela relevância que têm em produção animal, eles serão abordados de forma detalhada nos *Capítulos 49* e *50*.

ORIGEM E CLASSIFICAÇÃO

Os anabolizantes de interesse agropecuário podem ser classificados de acordo com a sua origem em três grupos: compostos naturais, sintéticos ou xenobióticos e estilbenes. O Quadro 48.1 mostra algumas das substâncias que apresentam efeito anabólico em bovinos de corte. São chamados de agentes anabolizantes naturais, esteroides naturais ou compostos naturais os anabolizantes endógenos, isto é, que existem normalmente no organismo dos animais. De fato, tanto machos como fêmeas produzem testosterona, 17β-estradiol e progesterona, embora o façam em quantidades diferenciais em função do sexo. Xenobióticos, por outro lado, são os anabolizantes obtidos por síntese laboratorial (acetato de trembolona e acetato de melengestrol) ou por modificação, feita em laboratório, na estrutura química de substâncias obtidas da natureza. A esse respeito, sabe-se que diversas plantas produzem substâncias químicas com atividade hormonal, chamadas de fitormônios, dos quais os mais conhecidos são os fitoestrógenos produzidos por leguminosas como a alfafa e o trevo. O zeranol é um derivado da zearalenona, um fitoestrógeno produzido por um fungo (*Fusarium roseum*) que parasita o milho. Finalmente, chamam-se de estilbenes as substâncias químicas semissintéticas, obtidas a partir dos hormônios naturais.

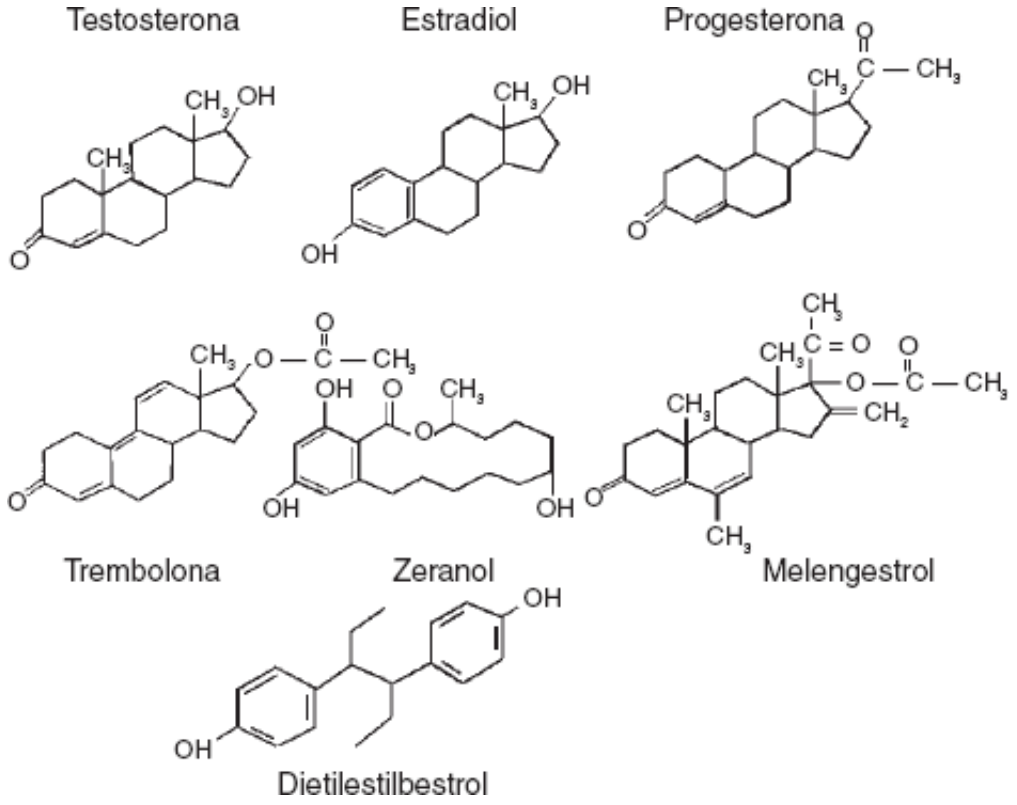
QUADRO 48.1 Agentes anabolizantes para uso em pecuária de corte.

Grupos	Substâncias
Naturais	Testosterona; 17β-estradiol; progesterona
Estilbenes	Dietilestilbestrol; hexestrol; dienestrol

Sintéticos	Acetato de trembolona; zeranol; acetato de melengestrol

Há, no entanto, classificações mais detalhadas para os esteroides anabólicos empregados para aumentar a massa muscular de bovinos. Assim, já foram divididos em: (1) hormônios esteroides endógenos – androgênicos (testosterona e 3-testosterona), estrogênicos (17β-estradiol, estriol e estrona) e progestogênicos (progesterona); (2) hormônios esteroides exógenos (sintéticos e semissintéticos) – com atividade estrogênica (etinilestradiol, hidroxiestrona, promestrieno e tibolona), com atividade androgênica (metildi-hidrotestosterona e danazol) e com atividade progestogênica (propionato de progesterona e acetato de melengestrol); (3) hormônios não esteroides com atividade androgênica – acetato de trembolona; e (4) hormônios não esteroides com atividade estrogênica – dietilestilbestrol (DES), hexestrol, dienestrol e zeranol.

A Figura 48.1 mostra as estruturas químicas dos principais anabolizantes. Pode-se verificar que o acetato de trembolona tem uma estrutura química muito semelhante à do hormônio masculino testosterona; este fato empresta ao mesmo um efeito semelhante ao do esteroide natural. Por sua vez, o zeranol e o acetato de melengestrol têm efeitos similares aos do 17β-estradiol e aos da progesterona, respectivamente. Por fim, os estilbenes têm características de hormônios femininos. Ressalte-se, porém, que o dietilestilbestrol e o zeranol têm uma estrutura química não esteroide.



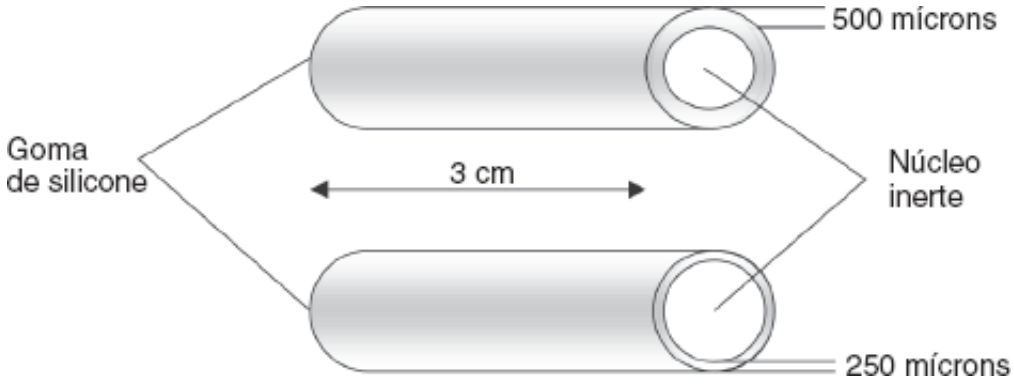
■ **Figura 48.1** Estrutura química dos principais anabolizantes usados em pecuária de corte.

ABSORÇÃO, BIOTRANSFORMAÇÃO E ELIMINAÇÃO

Os anabolizantes naturais são muito pouco absorvidos pela via oral; de fato, são rapidamente inativados no nível do sistema gastrintestinal e do fígado. Os derivados do grupo dos xenobióticos e dos estilbenes, por outro lado, têm possibilidade de absorção oral; no entanto, são necessárias doses elevadas dos mesmos e/ou administrações prolongadas para que se observem efeitos dignos de nota sobre o ganho de peso dos animais tratados. Estas observações, aliadas ao fato de ser a via oral de administração de medicamentos inadequada para uso em ruminantes, levou ao desenvolvimento de formulações específicas, destinadas à administração parenteral dos anabolizantes; especificamente, desenvolveram-se dispositivos especiais para implantação subcutânea e que permitem a liberação lenta e constante dos produtos. Estes implantes têm, geralmente, forma cilíndrica com aproximadamente 3 cm de comprimento, um núcleo inerte e uma superfície constituída por goma

de silicone ou outra correlata (de espessura variável), à qual se incorporam os cristais dos anabolizantes. A Figura 48.2 ilustra dois implantes de espessuras diferentes.

Os anabolizantes naturais e os estilbenes, a exemplo dos hormônios endógenos, são biotransformados no fígado, sendo eliminados em sua maior parte através da bile ou da urina em forma conjugada com ácido glicurônico ou sulfato; no ser humano, entre os metabólitos primários do 17β-estradiol incluem-se, também, a estrona e o estradiol. O acetato de trembolona, por sua vez, passa por reação de hidrólise que o transforma em 17β-trembolona que constitui a forma ativa do composto e seu principal metabólito. Posteriormente, por meio de uma epimerização, este metabólito transforma-se em 17α-trembolona que tem uma atividade anabólica 20 vezes menor; este último metabólito aparece, também, durante a metabolização da testosterona e do estradiol. A 17α-trembolona e a 17β-trembolona constituem os metabólitos principais do acetato de trembolona, sendo rapidamente eliminadas do organismo, através da bile ou da urina em forma conjugada com o ácido glicurônico. O derivado primário da metabolização hepática do zeranol é a zearalenona (são formas interconversíveis); esta é, posteriormente, reduzida a taleranol (ou b-zearalenol). Estes dois metabólitos e o próprio zeranol são eliminados do organismo, através da bile e/ou da urina, na forma de sulfato ou glicuronato.



■ **Figura 48.2** Implantes destinados à administração subcutânea de anabolizantes. Note que os dois implantes diferem entre si apenas quanto à espessura da camada externa à qual se incorporam os cristais dos anabolizantes.

MECANISMO DE AÇÃO

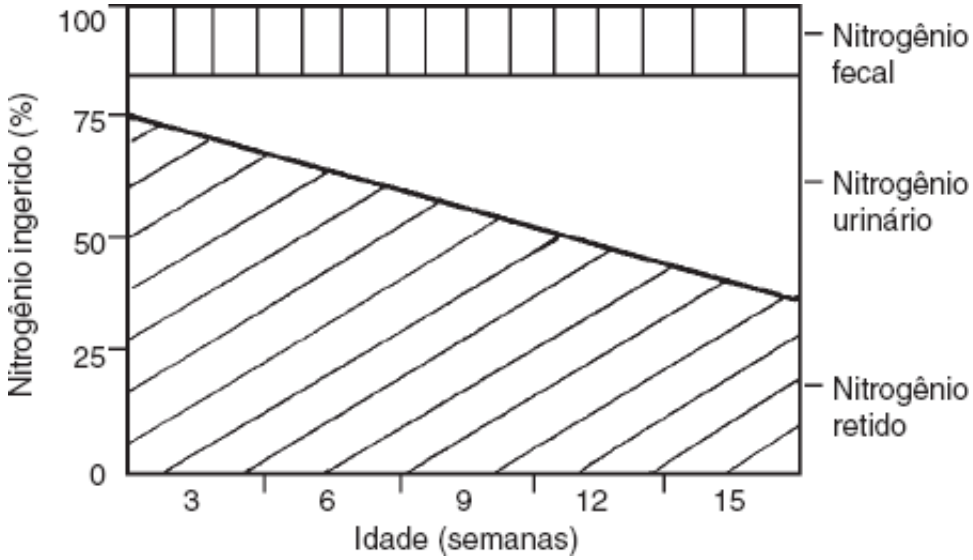
Anabolizantes e síntese proteica

A síntese proteica é um processo relativamente ineficiente nos animais. Mais que isto, sua eficiência diminui com o passar da idade como nos mostra o experimento cujos resultados estão ilustrados na Figura 48.3. A análise desta figura deixa claro que do total de nitrogênio proteico ou não proteico (ureia, por exemplo) ingerido pelos animais, grande parte se perde com a urina ou com as fezes. Esta constatação pode ser quantificada por meio de estudos do balanço nitrogenado, por sua vez, embasado na seguinte equação:

$$N \text{ fixado} = N \text{ ingerido} - N \text{ eliminado (fezes + urina)}$$

Os anabolizantes aumentam a eficiência desse processo, como nos mostra o Quadro 48.2 Este quadro resume os resultados médios de vários experimentos em que bovinos de corte de uma mesma raça, com mesma idade, sexo e tipo de alimentação (mesma quantidade de nitrogênio) foram divididos ao acaso em dois grupos iguais de animais: um grupo-controle, em que os animais não foram tratados com um anabolizante, e outro experimental, em que os animais receberam um implante subcutâneo de um anabolizante do grupo dos xenobióticos. Ao final destes experimentos observou-se, sem exceção, que os animais tratados tiveram, em relação aos do grupo-controle, aumento significativo na quantidade de nitrogênio retido e do ganho de peso. Em consequência, observa-se também no Quadro 48.2 que os animais do grupo experimental apresentaram, em relação aos do grupo-controle, diminuição significativa da quantidade de nitrogênio que eliminaram pela urina. Por fim, estudos de conversão alimentar realizados com estes dados (o quanto de alimento foi necessário para produzir um quilo de peso vivo) mostraram diferenças relevantes entre os grupos, sendo os valores encontrados

nos animais do grupo experimental menores que aqueles calculados no grupo-controle. Pode-se, pois, concluir que o implante com o anabolizante produziu aumento do ganho de peso dos animais, por aumentar a eficiência do processo de síntese proteica, isto é, por aumentar a retenção do nitrogênio fornecido pela alimentação. Dados semelhantes foram obtidos, também, após o emprego experimental de anabolizantes dos outros grupos. Os mecanismos de ação dos anabolizantes são, no entanto, diferentes.



■ **Figura 48.3** Relações entre a idade e as frações de nitrogênio fecal, urinário e retido, tomadas em porcentagem do nitrogênio ingerido.

QUADRO 48.2 Resultados médios de 5 experimentos realizados com novilhos de corte implantados ou não com anabolizantes.

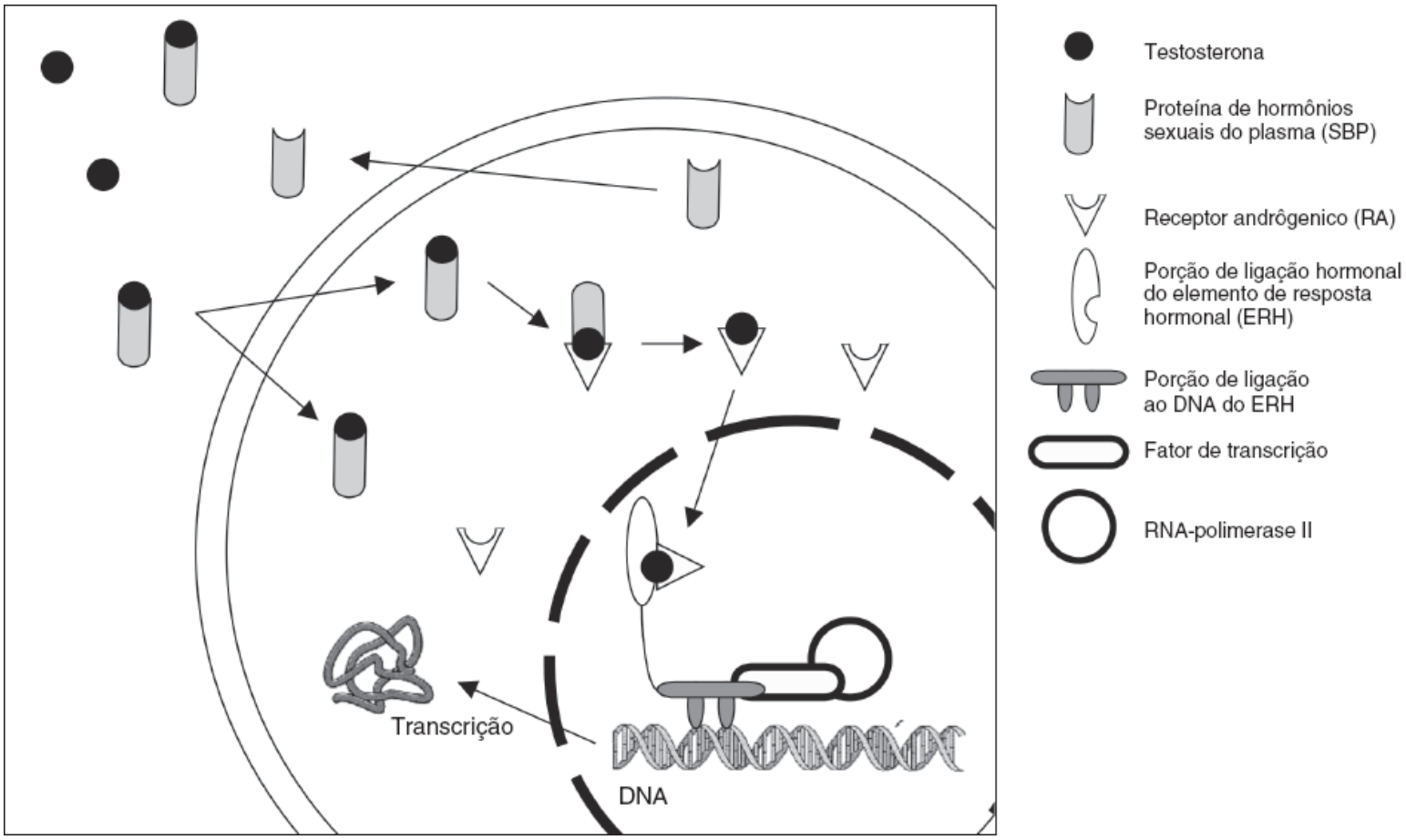
Variáveis	Grupos	
	Controle	Experimental [1]
Número de animais	50	50
Duração do experimento (dias)	58	58
Peso médio inicial (kg)	318,0 ± 31	320,4 ± 23
Ganho total de peso (kg)	35,9 ± 10,1	59,6 ± 12,3**
Ganho de peso diário (kg)	0,61 ± 0,12	1,03 ± 0,24**
Nitrogênio ingerido (g/dia)	118,8 ± 9,6	120,9 ± 10,2
Nitrogênio fecal (g/dia)	53,7 ± 7,6	56,1 ± 8,4
Nitrogênio urinário (g/dia)	37,5 ± 6,4	28,2 ± 5,3**
Nitrogênio retido em % do nitrogênio ingerido	37,5 ± 6,7	54,8 ± 8,2**

*Implantados com 300 mg de acetato de trembolona. ** $p < 0,05$ (teste t de Student).

Anabolizantes androgênicos

Após absorvidos, a testosterona natural ou implantada e o acetato de trembolona circulam pelo organismo animal ligados a uma proteína específica, já purificada e muito bem caracterizada, conhecida como “proteína de hormônios sexuais do plasma” ou SBP (*sexual blood protein*). Esta proteína facilita a entrada de tais substâncias

na célula, por meio de um mecanismo que pode também envolver as proteínas de membrana. Uma vez dentro da célula, a testosterona forma um complexo com um receptor hormonal. O receptor hormonal intracelular está fixado a proteínas estabilizadoras, formando um complexo; este complexo é incapaz de ativar o processo de transcrição. No entanto, quando da ligação com os esteroides anabólicos, torna-se instável, liberando as moléculas estabilizadoras e migrando para o núcleo, isto é, transfere a informação para estruturas biológicas presentes no núcleo e encarregadas da realização da ação. Sabe-se que a proteína receptora hormonal tem origem citoplasmática, e que apresenta uma constante de equilíbrio de dissociação (K_d) da ordem de 0,1 a 1 nM para a testosterona, tendo, portanto, considerável afinidade pelo hormônio. O acetato de trembolona, por ter uma estrutura química semelhante à da testosterona, liga-se igualmente a este receptor. Por meio de técnicas autorradiográficas foi possível demonstrar que o complexo receptor hormonal-testosterona, uma vez formado, difunde-se pelo citoplasma das células, concentrando-se no núcleo, onde atua reciprocamente com um aceptador. Este aceptador é, possivelmente, uma proteína da cromatina, isto é, um "elemento de resposta hormonal" (ERH) que, uma vez ativado, induz os fatores de transcrição a estimular uma RNA polimerase II que inicia a transcrição do mRNA desencadeando-se, assim, a síntese proteica. A Figura 48.4 esquematiza este mecanismo.



■ **Figura 48.4** Mecanismo de ação dos anabolizantes androgênicos.

A primeira evidência experimental a favor de uma ação direta (miotrófica) para a testosterona adveio em 1972, quando Jung e Baulieu demostraram a presença de receptores para este hormônio em células musculares esqueléticas do músculo elevador do ânus de ratos. A partir dessa data, inúmeros outros trabalhos têm apontado para a existência destes receptores em outros músculos esqueléticos de diversas espécies animais, incluindo-se aqui os bovinos. Sabe-se, hoje, que os receptores androgênicos têm grande afinidade por testosterona e androstanolona, apresentando-a 5 a 10 vezes menor para o estradiol e menor ainda para a progesterona, a corticosterona e o cortisol. Trabalhos posteriores demostraram a natureza proteica do receptor ao inibir sua atividade por meio do uso de proteases e do calor. A demonstração da capacidade de ligação de alguns anabolizantes do grupo dos xenobióticos aos receptores androgênicos, como, por exemplo, do acetato de trembolona, permitiu inferir que tenham os mesmos mecanismos de ação que a testosterona. Finalmente,

importante e digna de nota foi a observação feita *in vitro* de que o tratamento com anabolizantes aumentou o diâmetro de fibras musculares esqueléticas em cerca de 70%, fato provavelmente associado ao incremento da síntese de actina e miosina.

Anabolizantes estrogênicos

O mecanismo de ação anabolizante dos estrógenos naturais como o 17β-estradiol e dos semissintéticos como o dietilestilbestrol envolve processos mais generalizados e não específicos, como mostra a Figura 48.5. De fato, tem sido observado que a administração de estrógenos aumenta os níveis de várias proteínas plasmáticas como, por exemplo, de transcortina, de SBP ou de fatores de coagulação. A esse respeito, sabe-se que estas proteínas são produzidas no fígado. Adicionalmente, tem sido ainda descritos para os estrógenos os seguintes mecanismos de ação indireta sobre a síntese proteica: (1) aumento da secreção de hormônio do crescimento, por ação na hipófise anterior e/ou de somatomedinas (SMT) pelo fígado; (2) aumento da secreção de insulina, por ação nas ilhotas de Langerhans; (3) redução da produção de tiroxina, por ação na tireoide; e (4) redução da síntese de corticosteroides por ação no córtex da glândula adrenal. Importante ressaltar, neste contexto, que as células musculares têm receptores intracelulares para os hormônios glicocorticoides, e que estes receptores, quando ativados, induzem o catabolismo proteico. Dado recente e de relevância para a compreensão do mecanismo de ação dos anabolizantes estrogênicos foi a observação de que estes agentes têm a capacidade de aumentar o tamanho da hipófise, em especial de sua porção anterior, incrementando a liberação de hormônio do crescimento. Neste sentido, sugeriu-se que a ação primária dos anabolizantes dar-se-ia também mediante aumento da secreção do fator de liberação de hormônio do crescimento pelo hipotálamo.

Por outro lado, embora com afinidade 5 a 10 vezes menor, os anabolizantes estrogênicos também se ligam aos receptores intracelularares de andrógenos, podendo, assim, estimular diretamente a síntese proteica. Neste sentido, mostrou-se a existência de receptores intracelulares de alta afinidade para o 17β-estradiol, receptores estes distintos daqueles de andrógenos, porém com idêntica capacidade de, quando estimulados, aumentar a síntese proteica. A observação frequente da existência de um sinergismo entre andrógenos e estrógenos no relativo aos efeitos que apresentam sobre o ganho de peso de bovinos reforça sobremaneira esta última sugestão. Finalmente, vale lembrar que o dietilestilbestrol não tem qualquer afinidade pelos receptores de andrógenos, o que explicaria algumas das diferenças de efeitos observadas em animais tratados com estrógenos naturais ou sintéticos.

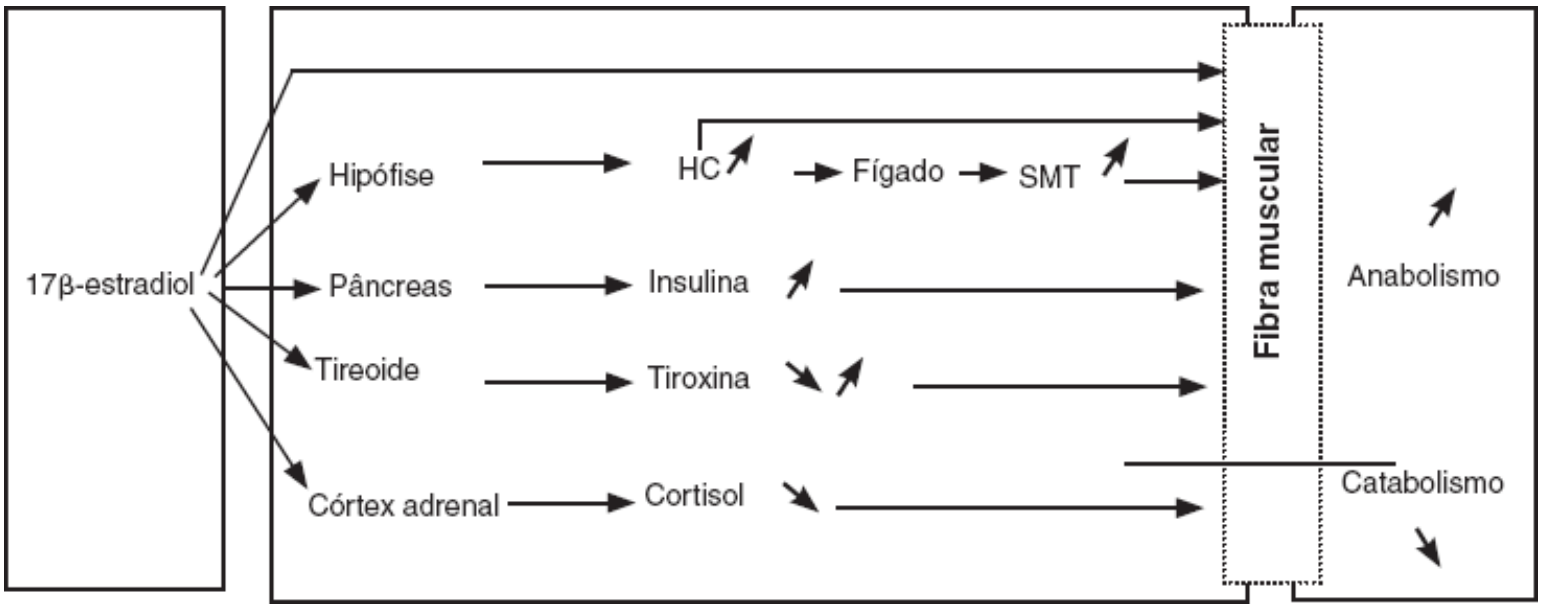
Anabolizantes progestógenos

A progesterona e o acetato de melengestrol são anabolizantes pouco usados em pecuária de corte. Suas ações na síntese proteica são menos conhecidas, acreditando-se que ocorram mediante ações generalizadas e não específicas. De fato, aumentam não apenas a síntese proteica muscular, mas também os níveis plasmáticos de outras proteínas como a transcortina e a SBP. Por outro lado, muitos dos progestógenos sintéticos como o melengestrol são derivados da nortestosterona, uma substância com reconhecida capacidade de ligar-se aos receptores androgênicos intracelulares. Neste contexto, é bom lembrar que a hipertofia uterina observada durante a prenhez tem, na progesterona, sua melhor explicação.

FATORES QUE MODIFICAM OS EFEITOS DOS ANABOLIZANTES

Como acontece com inúmeros outros medicamentos, existem diversas condições que reconhecidamente são capazes de modificar os efeitos dos anabolizantes. O conhecimento destes fatores é relevante para a prática zootécnica nos países em que o uso destes aditivos é permitido, visto que seu desconhecimento pode levar à não observação dos efeitos desejados. Dentre eles citam-se: a presença ou não de castração, a espécie, a raça, o sexo e a idade dos animais tratados. São ainda importantes: o tipo, a quantidade e a frequência de administração do anabolizante usado, bem como a existência ou não de associações de agentes, o tipo de implante empregado e o momento da administração (quanto tempo antes do abate). De importância fundamental é a qualidade da alimentação fornecida, uma vez que os anabolizantes não são agentes “mágicos”, necessitando de um bom nível de nitrogênio proteico (sal proteico, boa pastagem, boa ração) ou não proteico

(ureia) para que produzam seu efeito. De fato, relembra-se que estas substâncias aumentam a retenção do nitrogênio *fornecido* pela alimentação.



■ **Figura 48.5** Mecanismo de ação dos anabolizantes estrogênicos. Note que estes agentes aumentam o anabolismo e diminuem o catabolismo proteico por meio de diferentes ações. SMT: somatomedina; HC: hormônio de crescimento.

Os anabolizantes têm efeitos muito irregulares em suínos, sendo menos efetivos em ovinos que em bovinos de corte. Embora produzam efeitos positivos em aves, sua utilização deve ser preterida nesta espécie pelo uso de outros aditivos de produção, como, por exemplo, os antibióticos e os coccidostáticos. O uso de agentes anabolizantes em avicultura é proibido no Brasil (para detalhes, veja *Capítulo 47*). Evidentemente, entre os bovinos, são mais efetivos nas raças de corte e dentre estas, naquelas selecionadas para um crescimento mais rápido. De fato, os chamados novilhos precoces ou superprecoces, por ter melhor conversão proteica, apresentam maior capacidade de resposta aos agentes que, como os anabolizantes, a estimulam.

De modo geral, as associações de agentes estrogênicos com androgênicos produzem uma resposta melhor nos animais, em especial, nos novilhos. Assim, relatou-se em novilhos que a combinação estrógeno/acetato de trembolona produziu aumento de peso de 12 a 20% e retenção de nitrogênio da ordem de 24%. São igualmente eficazes em novilhos as associações de zeranol/acetato de trembolona e zeranol/testosterona. O Quadro 48.3 mostra o padrão de resultados que se obtêm em experimentos em que se comparam os efeitos sobre o ganho de peso de novilhos, do zeranol e do acetato de trembolona usados sozinhos ou em associação; sua observação permite verificar o sinergismo que apresentam. Estas associações têm sido usadas frequentemente, na Austrália, no México e na Argentina, principalmente na fase terminal de engorda dos novilhos. Nos EUA há uma certa tradição no uso da associação progesterona/17β-estradiol em novilhos; os resultados assim obtidos, embora interessantes, no relativo à qualidade da carne, são inferiores, em termos de ganho de peso, aos das associações descritas.

Não é muito frequente a prática de implantar machos não castrados com anabolizantes. Porém, alguns experimentos têm mostrado que, para estes animais, os agentes mais eficazes são os estrogênicos (17β-estradiol, zeranol), tendo-se relatado aumentos de ganho de peso da ordem de 5 a 20% com melhora da qualidade da carcaça. Lembra-se, a este respeito, que machos intactos já têm níveis elevados de testosterona no plasma e, desta forma, seus receptores intracelulares para andrógenos já estão saturados com este hormônio; esta realidade implica a necessidade de incrementar-se a síntese proteica por meio de agentes que atuem por outro mecanismo de ação. Ressalta-se que o uso do estrógeno carreia potencial para melhorar as qualidades organolépticas da carne, como, por exemplo, sabor e maciez. É evidente que raciocínio inverso aplica-se às novilhas e vacas, devendo-se neste caso lançar mão dos anabólicos androgênicos (testosterona, acetato de trembolona) para aumento do ganho de peso; experimentos realizados com tais agentes nesses animais mostraram um ganho de peso da ordem de 13 a 17% e de 14 a 20%, respectivamente.

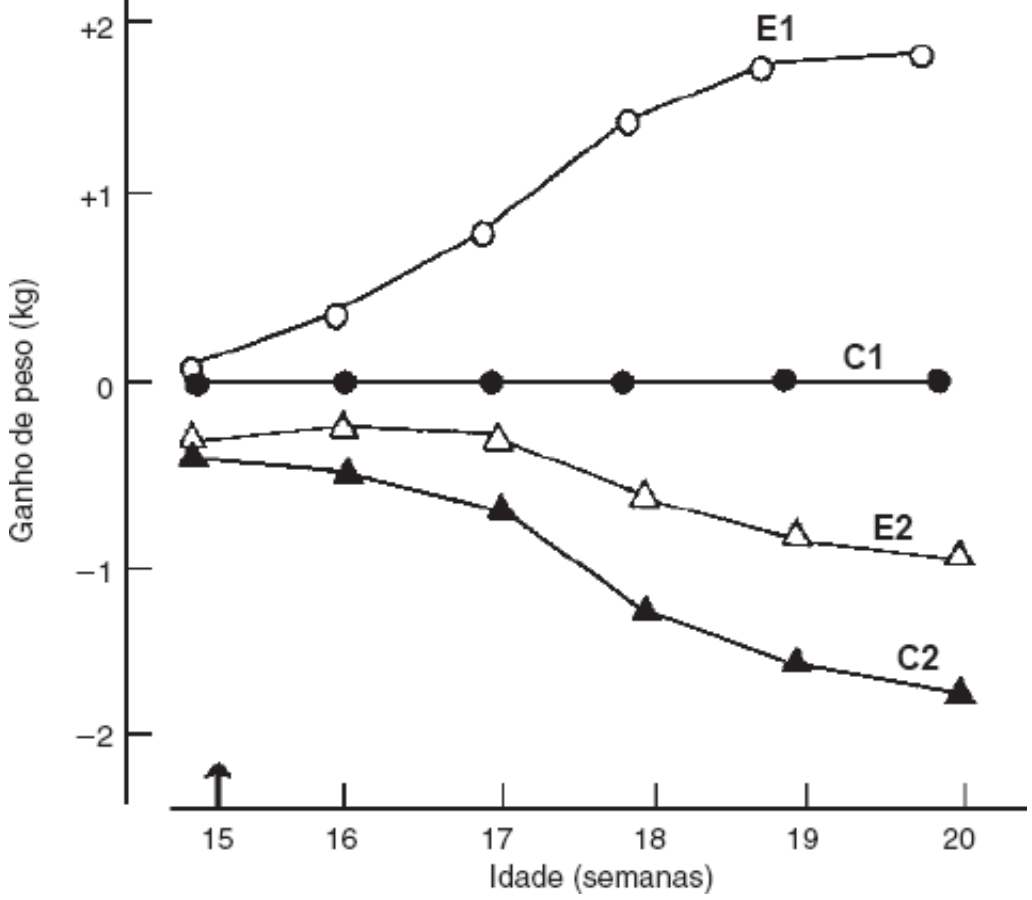
A Figura 48.6 mostra o padrão de resultados de experimentos delineados para testar as relações entre quantidade de nitrogênio da dieta e efeitos dos anabolizantes. De modo geral, nesses trabalhos, bovinos de corte de mesma raça, sexo e idade são divididos ao acaso em quatro grupos: dois controles (C1 e C2) e dois experimentais (E1 e E2), com idêntico número de animais. Os animais do grupo C1 não são implantados com anabolizante e recebem na dieta uma quantidade normal (20,5%) de nitrogênio, na forma de proteína bruta. Os animais do grupo C2 também não são implantados com anabolizante; porém, recebem na dieta uma ração com apenas 13% de proteína bruta. Os animais dos grupos E1 e E2 são implantados com anabolizante; no entanto, os bovinos do grupo E1 recebem na dieta uma concentração de 20,5% de proteína bruta, enquanto os do grupo E2 são alimentados com apenas 13% desta proteína bruta. Pode-se observar que, embora o anabolizante tenha produzido seu efeito característico, aumentando o ganho de peso dos animais, este resultado é mais evidente naqueles do grupo E1, alimentados com níveis normais de nitrogênio. Neste contexto, os baixos níveis de nitrogênio na dieta não só impedem o aparecimento dos efeitos do anabolizante (grupo E2) como produzem uma queda do peso dos animais (grupo C2). Demonstra-se, desta forma, a importância de uma boa alimentação para a obtenção dos efeitos dos anabolizantes sobre o ganho de peso e, em especial, a necessidade que se deve ter com a suplementação alimentar de animais criados extensivamente em pastagens de baixa qualidade.

Por fim, a Figura 48.7 exemplifica os efeitos no ganho de peso de novilhos machos e castrados do uso de doses diferenciais e da reimplantação de um anabolizante natural (A) e da reimplantação de anabolizante xenobiótico (B); dados semelhantes foram, também, obtidos para os outros anabolizantes. Pode-se observar que o aumento da dose não necessariamente aumentou os efeitos do anabolizante sobre o ganho de peso; esta observação encontra sua explicação no fato de serem os receptores intracelulares para os andrógenos passíveis de saturacão, isto é, atinge-se um ponto máximo de efeitos na curva dose-resposta, a partir do qual este não mais aumenta. Dessa forma, os implantes de anabolizantes contemplam, geralmente, doses que produzem efeitos máximos, disto resultando que a implantação dos animais com duas ou mais doses não implicará aumento do efeito sobre o ganho de peso. A Figura 48.7 mostra, também, que a reimplantação dos animais com um anabolizante, embora não aumente a intensidade dos efeitos deste sobre o ganho de peso, prolonga esta ação no tempo; a explicação destes dados é idêntica àquela feita antes para as doses.

QUADRO 48.3 Efeitos de anabolizantes, usados sozinhos ou em combinação, no ganho de peso de novilhos.

Grupos	Tratamento*	N***	Variáveis		
			Peso inicial (kg)	Peso final (kg)	Ganho de peso diário
I	Controle	58	352,8 ± 18,7	389,3 ± 15,5	0,60 ± 0,80
II	Zeranol (36 mg)	60	350,3 ± 21,2	407,2 ± 13,1**	0,94 ± 0,21**
III	Acetato de trembolona (300 mg)	47	361,0 ± 17,6	412,8 ± 13,4**	1,03 ± 0,17**
IV	Zeranol + acetato de trembelona (36 mg + 300 mg)	62	355,8 ± 12,9	436,6 ± 12,2**#	1,25 ± 0,16**#

*60 dias de duração. **$p < 0,05$ em relação ao grupo I. ***Número de animais. #$p < 0,05$ em relação aos grupos II e III

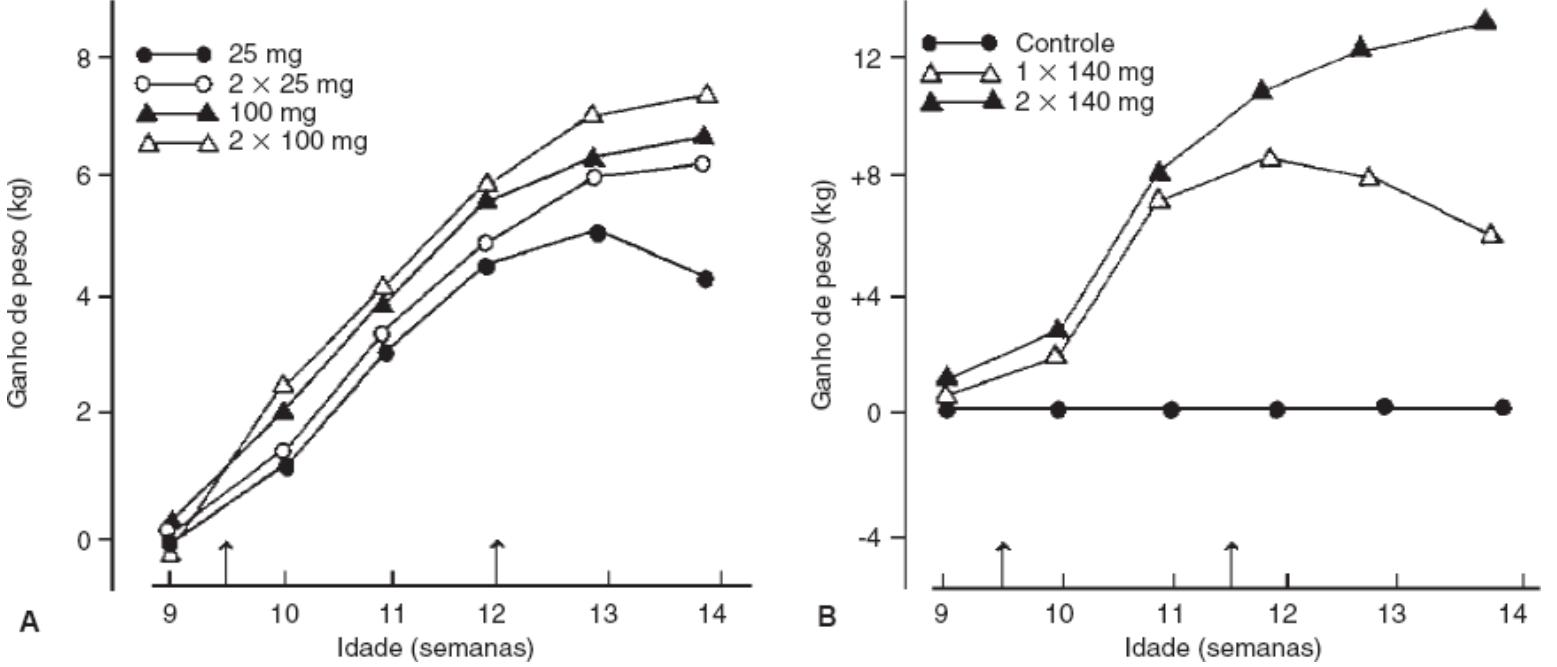


■ **Figura 48.6** Efeitos da quantidade de nitrogênio da dieta no ganho de peso induzido pelos anabolizantes. E1: 20,5% de proteína bruta na ração + anabolizante; C1: 20,5% de proteína bruta na ração e ausência de tratamento; E2: 13% de proteína bruta na ração + anabolizante; C2: 13% de proteína bruta na ração e ausência de tratamento. Os dados foram computados em relação aos do grupo C1.

TOXICIDADE

Considerações preliminares

Na análise dos dados de toxicidade dos anabolizantes deve-se ter em mente os possíveis efeitos adversos que os resíduos destas substâncias possam deixar nas carcaças dos animais tratados e, consequentemente, nos alimentos de origem animal delas derivados. Esta abordagem torna-se, assim, mandatória e prioritária em relação àquela que analisa os possíveis efeitos adversos dos anabolizantes sobre a saúde dos animais tratados. De fato, por serem os anabolizantes produtos destinados ao uso em animais de engorda e, portanto, de abate, tornam-se pouco relevantes os estudos relacionados à natureza tóxica, hormonal ou não, destas substâncias nos animais tratados. Neste contexto, lembra-se, mais uma vez, que os anabolizantes são hormônios naturais ou substâncias químicas com atividade hormonal e que carreiam, assim, potenciais para produzir efeitos adversos na esfera sexual física e/ou comportamental dos animais tratados; estes efeitos indesejáveis podem aparecer, também, em pessoas que utilizem estas substâncias visando aumentar a massa e/ou a força muscular. No entanto, é preciso lembrar que as concentrações destes agentes nos animais tratados (mas não nos seres humanos) estão **abaixo** daquelas ditas sem efeito hormonal (ver adiante), sendo **centenas de vezes maiores** que aquelas presentes, como resíduos, nos alimentos de origem animal. Esta diferenciação de abordagem é fundamental; seu desconhecimento tem levado a muita confusão de informações que, divulgadas de forma pouco refletida pela mídia, induzem a formação errônea tanto da opinião pública como daquela dos órgãos de defesa do consumidor.



■ **Figura 48.7** Efeitos de anabolizantes no ganho de peso de novilhos machos e castrados. **A.** Efeitos de doses diferentes de testosterona, implantadas por uma ou duas vezes intervaladas. **B.** Efeitos de duas aplicações intervaladas de acetato de trembolona. As *setas* indicam os momentos em que foram feitos os tratamentos.

Sabe-se que a toxicidade de uma substância química e, portanto, de um resíduo de anabolizante em um produto de origem animal está relacionada não apenas à qualidade (tipo) deste resíduo e à sensibilidade do indivíduo que o ingere, mas também e, principalmente, à sua quantidade no alimento a ser consumido (exposição). Neste sentido, como apresentado no *Capítulo 47*, os resíduos dos medicamentos de uso veterinário e de seus metabólitos (incluindo-se aqui os anabolizantes) têm seus limites internacionalmente fixados pelo *Codex alimentarius* da FAO (Órgão das Nações Unidas – ONU – voltado para a alimentação) e da OMS. Esta normatização é fundamental não apenas porque permite a proteção do consumidor, mas, também, porque estabelece critérios que norteiam as relações do mercado exportador/importador internacional no tocante aos produtos de origem animal. De fato, a Organização Internacional do Comércio (OIC) embasa suas decisões relacionadas com questões que envolvam resíduos em produtos de origem animal naquelas do *Codex alimentarius*.

Em 1995, em sua 52ª Reunião Anual, os membros da Comissão do *Codex alimentarius* analisaram a segurança dos resíduos dos principais anabolizantes preconizados para uso em pecuária de corte (ver, a respeito de *Codex* e valores de referência, o *Capítulo 47*). À luz dos dados científicos então disponíveis, os membros do JECFA (*Joint Expert Committee on Food Addictives*) do *Codex alimentarius*: (1) vetaram o uso do dietilestilbestrol, por considerá-lo potencialmente tóxico para o ser humano; (2) consideraram desnecessário estabelecer limites máximos de resíduos (LMRs) para os anabolizantes naturais (17β-estradiol, progesterona e testosterona); e (3) fixaram os seguintes valores de LMR para trembolona e zeranol:

- **Trembolona**: fígado bovino – 10 μg/kg; músculo bovino – 2 μg/kg
- **Zeranol**: fígado bovino – 10 μg/kg; músculo bovino – 2 μg/kg.

Em 2000, o JECFA, em nova reunião, voltou a considerar a toxicidade dos anabolizantes. Avaliaram na ocasião todos os dados de farmacocinética e de toxicidade existentes sobre os mesmos, assim como dados de carcinogenicidade, genotoxicidade e imunotoxicidade e outros provenientes da extensa literatura relativa ao uso destes hormônios como contraceptivos por mulheres. Em especial, analisaram, também, e de forma crítica as monografias relativas a estudos de carcinogenicidade elaboradas pela IARC (International Association for Research on Cancer – IARC). As seguintes conclusões foram tiradas:

- **17β-estradiol**: estabeleceu-se uma IDA (ingestão diária aceitável) de 0 a 50 ng/kg tomando-se como base uma NOEL (*no observed effect level dose* – dose sem efeito observado) de 0,3 mg/dia (equivalente a 5

µg/kg/dia) derivada de parâmetros hormonais de mulheres em pós-menopausa; empregou-se, na ocasião, um fator de segurança igual a 10, para proteger as pessoas mais sensíveis da população

- **Progesterona**: o comitê estabeleceu uma IDA de 0 a 30 µg/kg tomando como base uma LOEL (*lowest observed effect level* – a menor dose que produziu efeito) de 200 mg/dia (equivalente a 3,3 mg/kg) para alterações uterinas. Um fator de segurança igual a 100 foi usado na ocasião para compensar a estrapolação dos dados de LOEL para NOEL e, ainda, em função da variabilidade individual
- **Testosterona**: o comitê estabeleceu uma IDA de 0 a 2 µg/kg tomando por base uma NOEL de 100 mg/dia) (equivalente a 1,7 mg/kg/dia). Empregou-se na ocasião um fator de segurança igual a 1.000.

Nessa ocasião, os membros do comitê decidiram manter posicionamento que haviam feito anteriormente sobre os LMRs para os anabolizantes naturais, qual seja: não há necessidade de fixação destes valores de referência uma vez que resíduos resultantes da utilização destas substâncias como aditivos zootécnicos melhoradores do desempenho, de acordo com as Boas Práticas de Aplicação, não representam perigo à saúde humana.

Em 2009 o JECFA do *Codex alimentarius,* em sua 70ª Reunião, fez novo estudo do acetato de melengestrol. Nesta ocasião, considerou novamente os dados de melengestrol que havia analisado em 2000, os novos estudos produzidos sobre esta molécula e dados relativos aos efeitos de progestógenos sobre a reprodução, esfera pré-natal, desenvolvimento infantil, imunotoxicidade e carcinogenicidade. Nessa nova ocasião, os membros do comitê estabeleceram os seguintes valores de LMR para o acetato de melengestrol: acetato de melengestrol: fígado bovino – 5 µg/kg; gordura bovina – 8 µg/kg.

Optaram, então, por não modificar os valores de IDA e LMR que haviam estabelecido anteriormente para este anabolizante; concluíram, ainda, que níveis residuais de melengestrol e de seus metabólitos encontrados na carne de animais tratados com 0,25 a 0,5 mg/animal não teriam quaisquer condições de produzir efeitos adversos em crianças, adultos, embriões e fetos a eles expostos. Por isto mesmo, não estabeleceram LMRs para este tecido.

As decisões do JECFA do *Codex alimentarius* foram embasadas em dados cientificamente obtidos e divulgados a respeito dos hormônios sexuais e dos anabolizantes. Na ocasião, especialistas de renome internacional em oncologia foram chamados a opinar sobre o tema. Pela importância da questão, serão abordados os possíveis efeitos tóxicos, sobre o ser humano, de resíduos de anabolizantes presentes em alimentos provenientes de animais tratados. Em função da relevância das preocupações de ordem pública, serão considerados em detalhes os riscos de toxicidade dos resíduos de anabolizantes sobre a esfera sexual e aqueles ligados à tumorigenicidade. Os dados apresentados em sequência são alguns daqueles considerados pelo JECFA quando de suas avaliações a respeito da toxicidade dos anabolizantes.

Toxicidade ligada à esfera sexual

Doses elevadas de anabolizantes (acima do NOHEL – *no observed hormonal effect level*) podem produzir efeitos adversos ligados à esfera sexual do ser humano; estes efeitos, no entanto, não são passíveis de ocorrência após ingestão de níveis residuais dos mesmos. De fato, estes níveis residuais correspondem a concentrações plasmáticas de anabolizantes centenas de vezes menores que aquelas tidas como sem efeito hormonal (NOHEL) ou consideradas como abaixo ou igual aos LMRs estabelecidos pelo *Codex alimentarius* da FAO/OMS. Neste sentido, é relevante lembrar que os resíduos dos anabolizantes naturais (17β-estradiol, progesterona e testosterona) em nada diferem daqueles naturalmente produzidos pelos animais de corte e cujas concentrações variam em função de seus estados fisiológicos; relevante lembrar, ainda, que os anabolizantes naturais são metabolizados pelo fígado (1ª passagem) logo após sua absorção. O Quadro 48.4 mostra, à guisa de exemplificação, os níveis de hormônios naturais presentes em alimentos derivados de animais tratados ou não com anabolizantes. Pode-se observar que as concentrações de hormônios medidas nos animais tratados são significativamente iguais àquelas observadas em animais não tratados.

Por outro lado, as quantidades de resíduos de anabolizantes eventualmente presentes na carne de animais tratados com os mesmos são milhares de vezes menores que aquelas dos hormônios endógenos presentes no plasma das pessoas que os ingeriram; isto é, representam uma fração ínfima dos níveis fisiológicos tidos como

normais para estes hormônios no ser humano. O Quadro 48.5 compara os níveis residuais de testosterona e de acetato de trembolona, presentes na carne de animais tratados, com aqueles de testosterona endógena medidos em mulheres e homens de diferentes idades e em diferentes estados fisiológicos. Observa-se claramente que os níveis hormonais endógenos são centenas de vezes maiores que aqueles observados em 1 quilo de carne proveniente de um animal tratado. Como estes resíduos não se acumulam no organismo humano, sendo biotransformados pelo fígado e eliminados pelas fezes e/ou urina, fica difícil imaginar que venham a atingir concentrações plasmáticas que permitam o aparecimento de efeitos na esfera hormonal ou sexual de pessoas que eventualmente os ingiram, mesmo considerando-se meninos e meninas pré-púberes. Dados idênticos podem ser relacionados para a progesterona, o zeranol e o 17β-estradiol. Assim, por exemplo, meninos pré-púberes produzem uma quantidade endógena diária de progesterona da ordem de 150 μg, sendo a quantidade de resíduo de progesterona presente em 500 g de carne de um animal tratado igual a 300 ng. Um homem adulto produz diariamente 48 μg de estradiol, enquanto uma mulher grávida tem produção diária de 37,8 mg e um garoto pré-púbere produz uma quantidade diária de 17β-estradiol de 6,5 μg; estes valores são alguns milhões de vezes maiores que os 11,4 ng de resíduos de 17β-estradiol ou que os 10 ng de zeranol, presentes em 500 g de carne de um animal tratado.

De qualquer forma, é relevante lembrar que alguns dos efeitos adversos já relatados para concentrações elevadas de testosterona no ser humano foram: virilização na mulher, aumento da libido (em ambos os sexos), icterícia, esplenomegalia, distúrbios de próstata, hipercalcemia, acne, calvície, aterosclerose, retenção hídrica e hipertensão arterial. Aqueles atribuídos a doses elevadas de estrógenos, por sua vez, incluíram: náuseas, distúrbios menstruais, congestão pelviana e mamária, retenção hídrica, hipertensão arterial, trombogênese, hiperlipidemia e efeito diabetogênico. Finalmente, doses elevadas de progesterona foram associadas ao aparecimento de distúrbios gastrintestinais e menstruais, lipoproteinemia e alterações de temperatura corporal. Estas doses elevadas, isto é, correspondentes a níveis plasmáticos acima do NOHEL, são epigênicas, tendo sido correlacionadas ao desenvolvimento de carcinomas endometriais, hepáticos e de próstata. Este tema é abordado a seguir.

QUADRO 48.4 Níveis de hormônios naturais em carne de animais implantados ou não com anabolizantes.

Alimento	Porção* (g)	Nível (ng)	
		Estrógeno	Testosterona
Carne de novilho não implantado	500	6,1 ± 4,0	156 ± 23
Carne de novilho implantado com 17β-estradiol (45 mg)	500	11,4 ± 5,4	154 ± 29
Carne de novilho implantado com zeranol (36 mg)	500	7,0 ± 2,4**	153 ± 26
Carne de novilho implantado com testosterona (200 mg)	500	9,2 ± 1,9	150 ± 30
Carne de novilho implantado com acetato de trembolona (300 mg)	500	8,7 ± 3,6	162 ± 21***

*Supondo-se 25% de gordura e 75% de músculo. **Em atividade estrogênica. ***Em atividade androgênica.

Avaliações de tumorigenicidade

Carcinoma é um tumor maligno do tecido epitelial, e carcinogênica é a substância química que dá origem a um tumor maligno de natureza epitelial. Apesar disso, é comum na linguagem leiga a designação genérica dos estudos de tumorigenicidade ou oncogenicidade – a capacidade de produzir tumores – de estudos de carcinogenicidade. Assim, para a análise que se fará dos efeitos dos anabolizantes, os termos oncogênicos, tumorigênicos e carcinogênicos devem ser considerados como sinônimos.

QUADRO 48.5 Comparação dos níveis endógenos de testosterona com aqueles de resíduos de

anabolizantes androgênicos medidos no músculo de novilhos 10 dias após a implantação.

Variável	Testosterona
Mulheres (mg/dia)	
Adultas	0,24 ± 0,08
Grávidas	0,32 ± 0,04
Pós-menopausa	0,14 ± 0,06
Pré-púberes	0,032 ± 0,01
Homens (mg/dia)	
Adultos	6,48 ± 1,21
Pré-púberes	0,065 ± 0,02
Resíduos presentes no músculo de novilhos (ng/kg)	
Não castrados e não implantados	1.560 ± 180
Castrados + acetato de trembolona (300 mg)	150 ± 15*
Castrados + propionato de testosterona (200 mg)	42 ± 8

*Equivalente em atividade da testosterona.

Os métodos atualmente usados para avaliar o risco de tumorigenicidade associado à exposição a substâncias químicas derivam dos testes básicos conduzidos com roedores e preconizados nos anos 1960. Os mesmos princípios básicos usados naquela época ainda são empregados nos dias atuais, mas agora no contexto de uma ciência mais experiente, que lança mão, entre outros cuidados, de um maior número de animais por teste e estudos em gerações sucessivas, possibilitando condições ideais para uma perfeita análise estatística dos resultados e, consequentemente, das implicações que esses possam ter do ponto de vista de risco e/ou segurança à saúde pública. Por outro lado, têm sido desenvolvidos muitos testes *in vitro* – sofisticados e sensíveis – para a determinação da genotoxicidade de substâncias químicas; esses testes têm sido também usados na avaliação do risco potencial da exposição da população às mesmas. Esses ensaios como um método de *screening* básico têm fornecido resultados de indiscutível relevância; no entanto, eles têm precedido, mas não substituem, de forma alguma, as análises feitas *in vivo*.

Acredita-se que a oncogênese seja um fenômeno complexo e multicausal que direta ou indiretamente envolva o genoma celular através de dois estágios operacionais, a saber: (1) conversão inicial da célula normal em neoplásica (conversão); e (2) desenvolvimento neoplásico posterior, que é o processo de crescimento do tumor propriamente dito, com a aquisição de suas propriedades anormais (Williams, 1984). Os testes de toxicidade de modo geral não diferenciam esses dois estágios, preocupando-se com o resultado final, isto é, com o número e tipos de tumores, se presentes, ao final do estudo.

Resultados positivos de estudos relacionados à tumo-rigenicidade em animais de laboratório demonstram que, se o agente químico em questão é oncogênico para aquela espécie animal estudada, representa risco para o ser humano a ele exposto. A relevância dos estudos de tumorigenicidade em animais de laboratório pode ser depreendida do fato de que substâncias químicas reconhecidamente oncogênicas para o ser humano, sem exceção, o são, também, para os animais de laboratório. Por outro lado, sabe-se que muitos agentes químicos têm efeitos farmacológicos e toxicológicos iguais nos animais de laboratório e nos seres humanos, produzindo tumores dos mesmos tipos, nos mesmos órgãos. Neste sentido, embora os estudos conduzidos com uma única espécie animal sejam passíveis de falha, quando realizados em mais de uma espécie, revestem-se de enorme credibilidade. Estes fatos levaram ao estabelecimento de princípios experimentais pela Agência Internacional de

Pesquisa sobre o Câncer, princípios estes que foram posteriormente endossados pelo Office of Science and Technology Police dos EUA e que orientam os ensaios de tumorigenicidade realizados em todo o mundo e que são considerados pela Comissão do *Codex alimentarius.* Esses documentos deixam claro que "na ausência de dados adequados provenientes de estudos epidemiológicos conduzidos com seres humanos, é razoável, por motivos de ordem prática, considerar os agentes químicos – para os quais não existam suficientes provas de tumorigenicidade em mais de uma espécie de animal de laboratório – como seguros, do ponto de vista de risco potencial, para a saúde do ser humano".

Oncógenos genotóxicos e epigênicos

Os oncógenos podem ser agrupados, de modo geral, em duas categorias: os DNAs reativos ou genotóxicos e os epigênicos; são genotóxicas as substâncias que, conforme o nome indica, são capazes de interagir ou reagir com o DNA (p. ex., metilando ou formando reações covalentes). Como esta definição é bioquímica, os ensaios bioquímicos *in vitro* são mais efetivos na identificação dos mesmos. As substâncias epigênicas compreendem os carcinógenos para os quais existem evidências não apenas de ações diretas no material genético celular, como também, da existência de outros mecanismos relacionados e necessários para o aparecimento do tumor (p. ex., a quantidade do oncógeno).

O reconhecimento da existência de diferentes tipos de oncógenos tem implicações relevantes para a extrapolação dos riscos a partir dos ensaios de toxicidade. Os oncógenos genotóxicos, por atuarem diretamente no material genético, representam um risco **qualitativo** claro à saúde humana. Estes oncógenos podem ser efetivos após uma única exposição, atuam de maneira cumulativa e ainda têm a capacidade de combinar-se com outros oncógenos genotóxicos. Assim, não existe para eles um nível de exposição aceitável do ser humano (LMR), ou um limite de não risco. Para estes agentes o objetivo a ser alcançado é um nível de exposição igual a zero. Este é o caso dos anabolizantes do grupo dos estilbenes e, em especial, do dietilestilbestrol. Por outro lado, para os oncógenos epigênicos, os riscos só aparecem na presença de níveis plasmáticos elevados dos mesmos, o que implica uma exposição muito grande. Consequentemente, o risco destas exposições é de natureza **quantitativa.** Este é o caso dos anabolizantes naturais e dos xenobióticos. De fato, estudos com animais de laboratório e observações de natureza epidemiológica realizadas com seres humanos têm mostrado que estes agentes anabolizantes são oncógenos apenas em concentrações muito elevadas, bem acima daquelas consideradas fisiológicas. Níveis menores dos mesmos (abaixo do NOHEL) são, assim, inócuos; de outra forma, pelo menos no que diz respeito aos agentes naturais, todos os indivíduos deveriam desenvolver câncer. Fica, assim, claro, que para os oncógenos epigênicos é possível estabelecer-se um limiar seguro de toxicidade. É este limiar que permitiu o estabelecimento de LMRs para os mesmos.

Estudos relacionados com a tumorigenicidade dos anabolizantes naturais

A comissão de especialistas do *Codex alimentarius*, em sua 52ª Reunião Anual realizada em 1995, avaliando todos os dados de literatura disponíveis sobre o 17β-estradiol, a testosterona e a progesterona, concluiu pela ausência de risco de tumorigenicidade associado ao uso desses agentes. No entanto, constatou que a administração oral ou parenteral de doses elevadas dos mesmos (da ordem de mg/kg de peso) aumentava a incidência de tumores em animais de laboratório; estes tumores foram observados principalmente em tecidos que apresentam elevados níveis de especificidade hormonal, isto é, que têm receptores hormonais (normalmente estimulados por estes hormônios). O efeito, no entanto, foi considerado como sendo decorrência da atividade hormonal ou epigênica dos hormônios naturais. Ressalta-se, neste momento, que os níveis de resíduos dos hormônios naturais na carne de animais corretamente implantados é da ordem de ng/kg de peso. Por outro lado, os testes de mutagenicidade *in vitro* realizados com os anabolizantes naturais foram todos negativos, podendo-se concluir que essas substâncias não são genotóxicas. Finalmente, foram também conduzidos testes de tumorigenicidade e de genotoxicidade usando-se associações dos hormônios naturais; os resultados não foram diferentes daqueles obtidos com o uso individual de cada um deles.

Relevantes para esta tomada de decisão foram as constatações de que: (1) os anabolizantes naturais não diferem quimicamente dos hormônios endógenos; (2) após absorção pela via oral, os hormônios naturais são biotransformados no fígado, de modo semelhante ao que ocorre com os hormônios endógenos, sendo os

produtos de biotransformação isentos de efeitos adversos; (3) as concentrações séricas de hormônios naturais em animais implantados corretamente são centenas de vezes menores que aquelas normalmente encontradas em fêmeas ou em machos (Quadro 48.5).

Estudos relacionados com a tumorigenicidade dos estilbenes

A literatura internacional existente sobre o assunto foi cuidadosamente analisada pela Comissão do *Codex alimentarius.* Concluiu-se pela **proibição** de seu uso, fixando-se um limite de resíduo para os estilbenes igual a zero. As propriedades estrogênicas destes agentes não esteroidais, em especial do dietilestilbestrol (DES), foram descritas em primeiro lugar por Dodds *et al.* em 1938; 3 anos após essa descrição surgiram relatos de que o DES aumentava a incidência de câncer em animais de laboratório. Assim, observou-se que o DES aumentava, em camundongos, a incidência de tumores da glândula mamária associados a um vírus oncogênico. Linfomas malignos e tumores em testículos também foram descritos em camundongos tratados com esse agente. Posteriormente, alguns autores descreveram aumento da incidência de câncer na cérvice uterina e na vagina de camundongos-fêmeas da linhagem Balb/C tratados com DES; neste caso, no entanto, não havia nenhuma evidência do envolvimento de um vírus oncogênico com o quadro. Observou-se, ainda, em outros trabalhos que os estilbenes aumentavam a incidência de tumores renais em *hamsters*, de tumores mamários em algumas linhagens de ratos e coelhos e de tumores uterinos em macacas.

Destaque-se, aqui, que o DES foi medicamento de uso humano, tendo sido preterido na clínica médica após a constatação do aumento de incidência de tumores em cérvice uterina de filhas de mulheres que haviam ingerido a droga.

Fica, então, evidente que o DES, por ter propriedades oncogênicas, relatadas em diferentes tecidos de diferentes espécies de animais e inclusive no ser humano, não deve ser usado como aditivo melhorador do desempenho ou como esteroide anabolizante em agropecuária.

Estudos relacionados com a tumorigenicidade dos xenobióticos

Acetato de trembolona

Centenas de trabalhos sobre o acetato de trembolona foram colocados à disposição da Comissão do *Codex alimentarius;* assim, estudos *in vivo* conduzidos após administrações orais de doses elevadas de trembolona foram incapazes de revelar qualquer efeito tumorigênico para as mesmas. Em adição, estudos de mutagenicidade conduzidos *in vitro* e *in vivo* mostraram resultados negativos tanto para o acetato de trembolona como para suas formas isoméricas, a alfa e a betatrembolona e, ainda, para seu principal metabólito, a alfa-hidroxitrembolona. Cabe destacar, especificamente, os seguintes resultados negativos: (1) em microssomos de *Salmonella* (teste de Ames); (2) aberrações cromossômicas em linfócitos humanos e da medula óssea de ratos; (3) reparo do DNA em células humanas; e (4) mutação progressiva em células de linfoma de camundongos. Duas únicas exceções foram observadas: relataram-se resultados positivos para o teste do linfoma em camundongos e para os estudos feitos em fibroblastos de *hamsters* da raça Syrian. Trabalhos posteriores, conduzidos em diferentes laboratórios, permitiram concluir que estes efeitos tumorigênicos eram de origem epigênica, isto é, hormonalmente induzidos por ação em receptores de estrógeno, sendo totalmente dependentes da dose usada de acetato de trembolona, a exemplo do que já foi discutido para os hormônios naturais. Mais recentemente, o JECFA do *Codex alimentarius,* após nova análise, concluiu que as doses necessárias para atuar em receptores estrogênicos (e, portanto, com atividade epigênica) seriam no mínimo 17.000 vezes superiores àquelas presentes como resíduos ou metabólitos em tecidos provenientes de animais tratados. Estes dados permitiram ao *Codex* estabelecer e manter padrões de segurança ligados aos resíduos de trembolona presentes nos tecidos dos animais tratados; especificamente, fixar um LMR de 2 µg/kg. Associações de acetato de trembolona com zeranol ou com hormônios naturais, embora epigênicas, mostraram-se, igualmente, não genotóxicas.

Zeranol

Tanto o zeranol como seus metabólitos, a zearalenona e o taleranol, são isentos de efeitos mutagênicos, como

demonstrado por meio de inúmeros experimentos conduzidos *in vivo* ou *in vitro* e analisados pela Comissão do *Codex.* Especificamente, podem ser citados os resultados negativos obtidos nos seguintes testes: (1) microssomas de *Salmonella* (teste de Ames); (2) células de linfomas de camundongos; (3) troca cromática em células V79; (4) aberrações cromossômicas em medula óssea de camundongos; (5) ligação covalente ao DNA. Destaca-se, no entanto, que relatos não confirmados apontaram resultados positivos para o zeranol no teste de mutagenicidade conduzido em cepas de *Bacillus subtilis* e para o taleranol, em células do ovário do *hamster* chinês. Dados obtidos posteriormente mostraram que doses de zeranol de até 25 mg/kg (equivalentes a 1,25 mg/kg/dia) produziram efeitos hormonais do tipo estrogênico, mas não efeito tumorigênico em ratos. Um estudo conduzido com a administração de 15 mg/kg de zeranol na ração de camundongos-machos (equivalente a 2,25 mg/kg/dia) mostrou o desenvolvimento, nestes animais, de um tumor no lobo anterior da hipófise. Como este tumor é reconhecidamente epigênico em sua origem, podendo também ser observado após doses elevadas de 17β-estradiol, concluiu-se que os efeitos tumorigênicos do zeranol estão associados a suas propriedades estrogênicas, isto é, que este agente anabolizante é epigênico. Esta conclusão permitiu a estimativa de um LMR para o zeranol da ordem de 10 μg/kg. Finalmente, foram também analisadas as associações de zeranol com trembolona ou com hormônios naturais; estas associações, embora epigênicas, mostraram-se isentas de genotoxicidade.

ANABOLIZANTES E BOAS PRÁTICAS DE MEDICINA VETERINÁRIA

Para que os níveis de resíduos de anabolizantes, se usados, permaneçam abaixo dos LMRs fixados pelo *Codex* é fundamental atentar-se tanto para a forma correta de sua aplicação como para os períodos de carência ligados a este uso. Estes critérios estão relacionados ao emprego destas substâncias de acordo com as “Boas Práticas Médico-Veterinárias” (BPMV). Segundo o manual do *Codex alimentarius* entende-se por BPMV o emprego oficialmente recomendado e autorizado dos medicamentos de uso veterinário, incluindo-se aqui a correta observação das formas de aplicação e dos períodos de suspensão ou de carência dos mesmos, conforme registrado em bula e aprovado pelas autoridades nacionais responsáveis pela fiscalização da liberação e do uso destes medicamentos.

Métodos de aplicação dos anabolizantes

Nos países onde se usam anabolizantes, sua administração é feita mediante emprego de implantes feitos subcutaneamente no terço médio da face posterior da orelha, entre a pele e a cartilagem. Este é o único local e a única forma preconizada pelas BPMV para o uso de anabolizantes. A Figura 48.8 ilustra esta aplicação.

Após imobilização da cabeça e desinfecção completa do local de aplicação, recomenda-se segurar firmemente uma das orelhas do animal, introduzindo-se totalmente a agulha sob a pele, no tecido subcutâneo da face posterior da mesma, a uns 5 a 7 cm de sua base, através do uso de um aplicador apropriado, que acompanha as preparações comerciais de anabolizantes. Pressiona-se, a seguir, o gatilho do aparelho aplicador que libera o implante de forma correta no local apropriado, e a agulha retrai-se automaticamente.

Neste contexto, os principais agentes anabólicos usados nos EUA e em outros países do mundo estão citados no Quadro 48.6. Este quadro mostra o nome comercial, o fabricante do produto, o princípio ativo e o uso recomendado.

Curvas de depleção dos anabolizantes | Períodos de carência ou de suspensão

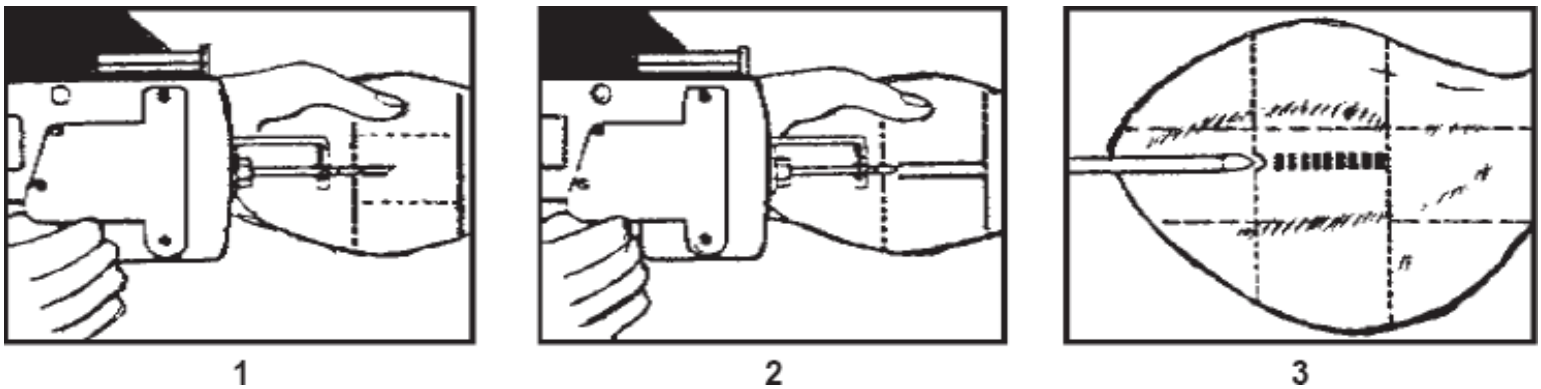
É relevante, do ponto de vista de saúde pública, conhecer o perfil tecidual dos anabolizantes em função do tempo pós-implante. A Figura 48.9 apresenta dados médios obtidos de trabalhos que mediram este perfil para o ^{3}H-zeranol no músculo, na gordura, no fígado e nos rins de animais implantados com 100 mg deste aditivo. Pode-se observar que os níveis tissulares do anabolizante estavam abaixo dos valores de LMR, fixados pelo *Codex*, mesmo quando medidos 10 dias após a implantação; nota-se, também, que as maiores concentrações foram encontradas no fígado. Dados adicionais de recuperação de radioatividade tomados nesse dia (10) indicaram a presença de 50,7% da mesma na orelha dos animais; do total restante de radioatividade, 18% foram recuperados na urina e 31,3%, nas fezes. A maior concentração do anabolizante encontrada no local de

aplicação reforça dados obtidos anteriormente para este e para outros aditivos de produção e justificam a orelha como local de escolha para a implantação destes agentes. De fato, orelhas de bovinos não são consumidas pelo ser humano, impedindo-se, assim, que níveis de anabolizantes maiores que os valores de NOEHL sejam absorvidos.

QUADRO 48.6 Agentes anabólicos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para uso nos EUA.

Produto			Uso recomendado por FDA/EUA
Marca	Fabricante	Princípio ativo	
Compudose®	Elanco	EST	B, No, Na
Finaplix®	Hoechst	TBA	No, Na, Va
Heifer-oid®	Ivy	PRO + EST	Na
MGA®	Vp John	MGA	Na
Ralgro®	P. Moore	Zeranol	B, No, Na, C
Steer-oid®	Ivy	PRO+ EST	B, No
Synovex C®	Syntex	EST + PTS	B
Synovex H®	Syntex	PTS + EST	Na
Synovex S®	Syntex	PRO + EST	No
Revalor®	Hoechst/Roussel	EST + TBA	No
Forplix®	Hoechst/Roussel	TBA + Zeranol	No
Zeraplix®	Hoechst/Roussel	Zeranol	No, Na
Implus-H®	Fort Dodge	EST + PTS	No
Implus-S®	Fort Dodge	EST + PRO	B, Na

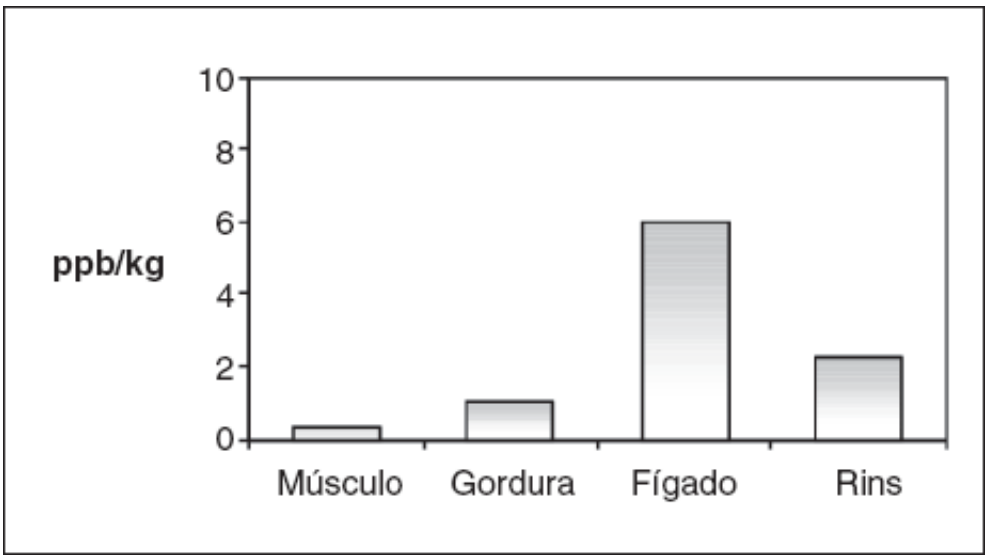
B: bezerros; No: novilhos; Na: novilhas; Va; vacas; C: carneiros; EST: 17β-estradiol; PRO: progesterona; PTS: propionato de testosterona; MGA: acetato de melengestrol; TBA: acetato de trembolona.



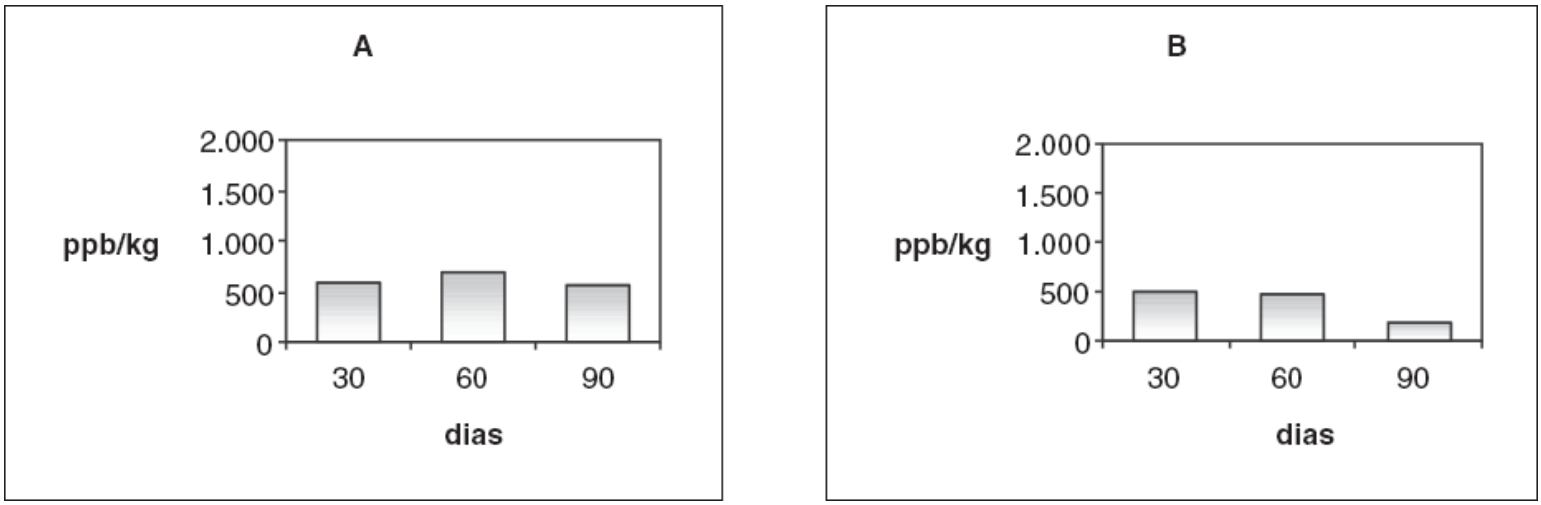
■ **Figura 48.8** Método de aplicação dos anabolizantes. **1.** O implante deve ser feito no tecido subcutâneo do terço médio da face posterior da orelha, entre a pele e a cartilagem, após a correta assepsia do local de aplicação. **2.** Com o animal imobilizado, segurar firmemente sua orelha e introduzir totalmente a agulha do aplicador automático sobre a pele da mesma, a uns 5 a 7 cm da base, pressionando o gatilho. **3.** Aguardar a retração automática da agulha do aplicador e verificar se o implante ficou corretamente depositado no local

determinado.

A esse respeito, nos bovinos implantados com 36 mg de zeranol segundo as BPMV, os valores médios de resíduos, calculados vários momentos após o tratamento e em base de zeranol, não ultrapassam 10 µg/kg no fígado, 0,2 µg/kg nos rins e 0,5 µg/kg no tecido muscular; esses valores foram aproximadamente constantes durante todo o período pós-implante. A Figura 48.10A mostra níveis de resíduos de zeranol no tecido muscular de bovinos após tratamento com uma associação de 200 mg de acetato de trembolona com 36 mg de zeranol.



■ **Figura 48.9** Níveis residuais de ^{3}H-zeranol em músculo, gordura, fígado e rins de novilhos, analisados 10 dias após a implantação de 100 mg deste aditivo. Áreas sombreadas: limites máximos de resíduos (LMR) fixados pelo *Codex alimentarius*; áreas não sombreadas: níveis de resíduos encontrados.



■ **Figura 48.10** Níveis de resíduos de zeranol (**A**) e de acetato de trembolona (**B**) medidos no tecido muscular de bovinos, após tratamento com uma associação de 200 mg de acetato de trembolona + 36 mg de zeranol. As colunas indicam os níveis de resíduos encontrados. Limites máximos de resíduos (LMR) para acetato de trembolona e zeranol em músculo = 2,0 ppb.

Estão descritos na literatura muitos métodos sensíveis de detecção do zeranol e de seus metabólitos; assim, diversos trabalhos já foram publicados fazendo uso de dosagens através de radioimunoensaio. Métodos mais recentes de análise têm lançado mão de técnicas de fluorescência, de reações enzimáticas ou de cromatografia gasosa. Estes métodos de detecção aliados às modernas técnicas de extração existentes para o zeranol e para os seus derivados têm permitido níveis de detecção tão pequenos como 1 µg/kg.

Perfis semelhantes aos do zeranol foram, também, traçados para o acetato de trembolona, uma vez que técnicas de radioimunoensaio permitem detectar a α-trembolona e a β-trembolona presentes nos tecidos, em

forma livre ou conjugada, em níveis tão pequenos como 75 ng/kg. Dessa forma, imunoensaios enzimáticos têm o mesmo nível de sensibilidade; outros métodos químicos de análise da trembolona envolvem HPLC ou cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa. Estes últimos métodos têm mostrado sensibilidade na faixa de 1 a 10 µg/kg; no entanto, embora tenham sensibilidade menor, são mais específicos para a trembolona. Um estudo analisou os resíduos de trembolona por meio de radioimunoensaio em garrotes após o uso de um implante com 200 mg de acetato de trembolona + 36 mg de zeranol. Observou-se que os valores de resíduos encontrados foram bem menores que os LMR fixados pelo *Codex* para a trembolona.

Dados obtidos após a implantação de novilhos com uma associação de 17β-estradiol e testosterona mostraram que os níveis endógenos destes hormônios aumentaram após o implante; no entanto, os valores encontrados em todos os tecidos analisados estavam abaixo dos respectivos NOHEL dos aditivos. Com o passar do tempo pós-implante, estes níveis decaíram, chegando a valores semelhantes aos fisiológicos alguns dias após o tratamento. Finalmente, novilhos tratados com 17β-estradiol e com progesterona marcados radioativamente (tratamento concomitante ou não) apresentaram níveis de resíduos destes hormônios 2 a 5 vezes maiores que aqueles encontrados em condições fisiológicas do 5º ao 60º dia pós-implante; no entanto, os valores encontrados foram relatados como estando dentro da faixa de flutuação fisiológica dos mesmos, considerando-se os dados existentes na literatura e colhidos de animais mais velhos ou de fêmeas em diferentes fases do ciclo estral.

Dados de farmacocinética como estes, associados aos estudos de toxicidade e aos valores de LMR fixados pelo *Codex* e validados pela Food and Drug Administration (FDA) têm motivado os EUA a não fixar períodos de carência para os anabolizantes naturais (testosterona, 17β-estradiol e progesterona) e para os xenobióticos (acetato de trembolona e zeranol).

POLÍTICA E CONFLITOS NO USO DE ANABOLIZANTES

Os estilbenes foram muito utilizados como terapia medicamentosa em Medicina Humana durante as décadas de 1950 e 1960; nessa ocasião, um fármaco deste grupo, o dietilestilbestrol, encontrou largo emprego em Medicina Veterinária, como indutor do ganho de peso em bovinos de engorda. Com o passar do tempo, o emprego dos estilbenes e, em especial, do dietilestilbestrol em seres humanos mostrou-se nocivo; particularmente grave, a este respeito, foi a observação do aumento da porcentagem de aparecimento de tumores no colo do útero de filhas de mulheres que haviam tomado os estilbenes durante a gestação. Iniciou-se, assim, o questionamento a respeito da segurança do uso destas substâncias como anabolizantes em animais. De imediato, diversos países do mundo, incluindo o Brasil, proibiram o uso de derivados estilbenes para a "engorda" de bovinos. Foi nesta ocasião que se formou o conceito popular de que todo produto que promove o aumento do ganho de peso de animais é mau e perigoso à saúde por deixar resíduos potencialmente tumorigênicos na carne dos animais tratados. Este processo de generalização do pensamento tem se manifestado de forma mais contundente nas entidades de defesa do consumidor e em alguns segmentos pouco esclarecidos da mídia.

Como já comentado, em junho de 1995 e novamente em 2000 os membros do *Codex alimentarius* da FAO/OMS consideraram os anabolizantes naturais 17β-estradiol, progesterona e testosterona e os agentes sintéticos zeranol e acetato de trembolona como seguros à saúde do consumidor. Em 1995, estabeleceram IDAs (ingestão diária aceitável) de 0 a 0,02 µg/kg e de 0 a 0,5 µg/kg e LMRs de 2 e 10 µg/kg para o acetato de trembolona e para o zeranol, respectivamente. Mantiveram, na ocasião, a proibição do uso de derivados estilbenes para estes propósitos. Em 2000, estabeleceram IDAs de 0 a 50 ng/kg, 0 a 30 µg/kg e 0 a 2 µg/kg respectivamente para 17β-estradiol, progesterona e testosterona. Como as decisões dos membros do *Codex* são embasadas cientificamente, fica claro que o uso dos anabolizantes considerados como seguros à saúde do consumidor não deve sofrer restrições de ordem legal nos países filiados a esta instituição. No Brasil, desde 1991 continua proibido o uso destas substâncias, cuja presença é monitorada pelo PNCRC (Programa Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes). Que razões têm levado a esta proibição? As considerações que se seguem pretendem responder esta questão.

História do registro dos anabolizantes no Brasil

Em 5 de junho de 1961, o Ministério da Agricultura, por meio da Portaria Ministerial nº 545, proibiu o uso dos agentes anabolizantes no Brasil, para quaisquer finalidades. Esta portaria foi, em 06 de janeiro de 1972, alterada por outra de nº 02 que autorizava o uso destas substâncias para fins terapêuticos e sob prescrição médico-veterinária.

Em 1973, iniciou-se no Brasil a produção de um anabolizante à base de zeranol; inicialmente, o produto era importado dos EUA, passando, posteriormente, a ser produzido localmente em nosso país a partir de 18 de outubro de 1976 (licença número 317/76). Em 10 de março de 1985, a importação do zeranol foi suspensa. O produto, no entanto, permaneceu no comércio até o esgotamento dos estoques de zeranol existentes à época da proibição.

Em 11 de junho de 1986, a Portaria de número 268 do Ministério da Agricultura facultou o registro e a comercialização dos promotores de crescimento de ação hormonal, naturais ou artificiais, destinados ao aumento do ganho de peso em bovinos. A liberação contemplava o uso destes agentes tanto em pesquisa como para finalidades terapêuticas. Cedendo às pressões feitas por alguns órgãos ligados à saúde e à exportação de carne, em 27 de novembro do mesmo ano uma Portaria de número 450 revogava a anterior, proibindo a utilização de qualquer tipo de hormônio para crescimento e/ou engorda de bovinos no Brasil. Entretanto, esta Portaria liberava o uso destes agentes para fins terapêuticos, desde que feito através de prescrição de médico-veterinário.

Tentando contornar medidas restritivas impostas pelos países-membros da União Europeia (UE) relativas ao uso dos anabolizantes (ver adiante), o Ministério da Agricultura, do Abastecimento e da Reforma Agrária (atualmente denominado Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA), por meio da Portaria nº 51, torna a proibir em 24 de maio de 1991 a produção, a importação, a comercialização e o uso de substâncias naturais ou sintéticas para fins de crescimento e/ou "engorda" de animais de abate. No entanto, continua facultando o uso das mesmas para fins terapêuticos, de sincronização do ciclo estral e preparação de animais doadores ou aceptores de embriões.

Em 9 de fevereiro de 1994, o MAPA nomina uma comissão de especialistas brasileiros para analisar, à luz dos conhecimentos científicos, a problemática do uso dos promotores de crescimento de origem hormonal em pecuária de corte. Esta Comissão, formada por 4 professores/pesquisadores universitários, pelo Chefe do Laboratório de Referência Animal (LARA) do MAPA, por um membro do Departamento de Defesa e Proteção do Consumidor e por outro da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Justiça, após inúmeras reuniões elabora um relatório final sugerindo: (1) a proibição do uso dos estilbenes; (2) a liberação dos anabolizantes naturais, do acetato de trembolona e do zeranol; (3) a fixação de LMRs para o acetato de trembolona e para o zeranol; (4) medidas para incrementar, em nível nacional, o monitoramento dos anabolizantes na carne dos animais destinados ao consumo interno e à exportação; (5) a venda direta e controlada dos anabolizantes, isto é, diretamente da indústria para o pecuarista, através de receituário médico-veterinário; (6) mecanismos que possibilitariam a exportação da carne bovina produzida em nosso país para os países-membros da UE. De relevância cita-se que parte destas conclusões são idênticas àquelas que seriam emanadas 1 ano após pela Comissão do *Codex alimentarius* reunida em Roma. A despeito das conclusões desse grupo de trabalho, a proibição do uso de todos os agentes anabolizantes no Brasil continua em vigência até o presente momento (dezembro de 2015). De fato, a Instrução Normativa (IN) nº 55 do MAPA de 1 de janeiro de 2011 (revogando a IN nº 10 de 2001) proíbe o uso de anabolizantes hormonais em bovinos. Curiosamente, embora os esteroides anabólicos não tenham qualquer indicação ou formulação para uso em aves de corte, o MAPA entendeu por bem proibir este uso por meio da IN nº 17 de 18 de junho de 2004.

Uma análise completa da situação do uso dos anabolizantes no Brasil não pode, no entanto, deixar de considerar a situação de fundo, isto é, o cenário internacional relativo a esta questão.

Anabolizantes, Comunidade Econômica Europeia e Mercosul

Em 1981, o Conselho dos países da Comunidade Econômica Europeia (CEE), por meio da diretiva nº 81/602, nomeou uma Comissão de especialistas para analisar as questões técnicas e de toxicidade relativas ao uso dos agentes anabolizantes. Essa Comissão, presidida pelo Prof. Dr. G.E. Lamming, após inúmeros e minuciosos estudos sobre a toxicidade dos anabolizantes naturais e dos xenobióticos, elaborou um parecer técnico (Parecer

Lamming), manifestando-se favorável ao emprego destes agentes na prática agropecuária europeia. De pronto, foi este documento endossado pelos Comitês Científico Veterinário e de Alimentos da CEE. Nessa ocasião, porém, alguns fatos de outra natureza intervieram na decisão da CEE sobre os anabolizantes.

O mais relevante deles foi a existência, naquele momento, de um exagerado estoque de carne na CEE (cerca de 700.000 tone-ladas), e a presença concomitante de um enorme saldo de produtos lácteos de colocação muito difícil no mercado internacional. Neste contexto, os planos estabelecidos pela CEE para redução da produção leiteira e estabelecimento de um sistema de quotas para entrega de produtos lácteos provocaram um aumento do abate do gado de leite incrementando, ainda mais, os estoques de carne. Instituiu-se, então uma política de subsídios visando minorar os efeitos socioeconômicos decorrentes da necessidade de reduzir os plantéis de gado leiteiro. No entanto, a redução deste plantel, ao deixar disponíveis pastagens e instalações apropriadas para criação de gado, resultou no incentivo indireto à maior produção de carne. Tomados em conjunto, estes fatores deixam claro que a situação político-econômica da CEE não deveria ser favorável, naquela ocasião, ao uso de agentes anabolizantes visto que estes aumentariam ainda mais a produção de carne. Desta forma, em dezembro de 1995, alegando-se motivos de ordem técnica, o uso destes agentes foi proibido em todos os países da CEE. Especificamente, e de acordo com a Diretiva nº 86/649 da CEE, esta proibição entraria em vigor em 1987 para todos países-membros da UE e, no ano seguinte, para todos aqueles que desejassem exportar carne para a UE. Buscou-se, assim, mediante uma justificativa técnica, resolver uma questão de saturação de mercado, cuja origem real estava no estabelecimento de uma política de preços subsidiados. Neste contexto, a própria natureza dos produtos cárneos é usada muitas vezes para justificar a imposição de medidas de restrição políticas, econômicas ou administrativas aplicadas pelos países importadores ao comércio de produtos cárneos, uma vez que eles estão sujeitos a determinação e controle de normas técnicas e sanitárias.

Ressalte-se, no entanto, que a CEE em nenhum momento proibiu o uso de anabolizantes pelos países produtores e exportadores de carne; e, de fato, não poderia fazê-lo, pois estaria não apenas atingindo a soberania destes países como, também, ferindo as decisões do *Codex alimentarius* de cuja Comissão seus países-membros participam e são signatários. A normativa da CEE afirma, apenas, que os países-membros da CEE não importariam carne de animais anabolizados. Diversas opções de ação foram, então, tomadas pelos países exportadores. A mais simples delas foi a adotada pelo Brasil, que por meio da Portaria nº 51 de 24 de maio de 1991 proibiu o uso de anabolizantes no país (ver anteriormente). Este, no entanto, não foi o caminho adotado por outros países do mundo como, por exemplo, Austrália, México, Canadá e Nova Zelândia que, embora continuem a exportar para a UE, jamais deixaram de usar os anabolizantes em suas pecuárias de corte.

Em especial, interessa-nos a posição adotada pela Argentina, por ser este país, como o Brasil, partícipe do Mercosul. Após uma análise das questões relativas à toxicidade dos anabolizantes considerados como de uso seguro pela Comissão do *Codex alimentarius*, e tendo em vista o parecer favorável a este uso emitido pela FDA dos EUA, a Argentina optou por facultar o emprego do acetato de trembolona e do zeranol em seu território, deixando aos criadores que desejassem exportar carne para os países-membros da UE a opção de não usá-los declarando este fato, sob juramento, aos frigoríficos exportadores. Esta decisão tem relevância para nosso país, pois a Argentina e o Brasil são países-membros do Mercosul e deveriam, assim, participar em igualdade de condições do mercado exportador de carne. De fato, este mercado cada vez mais globalizado vem exigindo progressivamente dos pecuaristas de corte eficiência e competitividade, em igualdade de condições.

Por fim, e digno de nota, é a informação de que os EUA nada fizeram ou fazem para atender às exigências da CEE relacionadas ao uso dos esteroides anabólicos. Nas palavras do Dr. D. Houston do Departamento de Agricultura dos EUA, “os anabolizantes usados em nosso país foram objeto de intensos estudos e rigorosa revisão científica, não existindo dúvidas de que sejam eficazes e seguros para os consumidores da carne dos animais tratados”.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Uma vez que os anabolizantes (1) propiciam aumento real do ganho de peso dos animais e, se usados de acordo com as BPMV, não produzem efeitos colaterais indesejáveis nos animais tratados e nem deixam níveis de resíduos acima daqueles estipulados pela FAO/OMS através da Comissão do *Codex alimentarius*; e (2)

considerando-se que a Comissão de especialistas criada pelo MAPA mostrou que o Brasil, mesmo usando anabolizantes, poderia continuar exportando carne para os países-membros da CEE, a exemplo do que hoje faz a Argentina, propondo, ainda, condições factíveis para o monito-ramento seguro, em nível nacional, dos níveis destes agentes em carcaças, permanece a questão já formulada: Que causas têm mantido a proibição do uso de anabolizantes no país?

É provável que algumas respostas possam ser encontradas a partir de reflexões a respeito (1) da falta de informações científicas por parte das entidades nacionais de defesa do consumidor a respeito da toxicidade dos promotores de crescimento ou (2) do aparente desinteresse das classes produtoras médico-veterinárias pelo assunto, ou ainda, (3) dos interesses contrários dos grandes frigoríficos exportadores e/ou, principalmente, (4) da falta de motivação política das autoridades competentes pela revogação desta legislação.

De qualquer forma, é relevante comentar que diversas reuniões e Comissões de Estudo têm sido efetivadas no Brasil desde 1995 até a presente data, visando equacionar esta situação complexa e permeada por conflito de interesses. Em uma destas reuniões, representantes do MAPA, em conjunto com outros do Ministério da Saúde, elaboraram novo Parecer Técnico. Através deste documento ficou claro que o uso dos anabolizantes poderia ser liberado no país **se** (e esta palavra tem conotação fundamental) o MAPA garantisse em nível nacional: (1) a manutenção das Boas Práticas de Medicina Veterinária no tocante ao uso dos anabolizantes; e (2) a análise dos produtos cárneos de origem animal destinados ao consumo interno e à exportação. Como já comentado, até o momento continua **proibido** o uso de anabolizantes no Brasil, esperando-se manifestação do MAPA ou de interessados a respeito das sugestões emanadas da reunião conjunta efetivada.

Finalmente, e em nível mundial, deve-se lembrar que a proibição do uso de anabolizantes pela CEE foi denunciada pelos EUA à Organização Internacional do Comércio (OIC), por representar barreira extra-alfandegária ao livre mercado entre as nações. A OIC, por não encontrar razões científicas que respaldassem a proibição, sugeriu aos países-membros da UE que revisassem seu posicionamento, fixando um prazo para que tal fosse feito. O prazo expirou e a situação foi mantida. Aguardam-se, no momento, novas manifestações sobre esta questão.

Quaisquer que venham a ser as posições adotadas pelo Brasil, é relevante que o médico-veterinário tenha consciência de que o uso de anabolizantes sempre representará uma questão polêmica e sujeita a pressões. De um lado, exercida por parte das indústrias que comercializam estes agentes e pelos pecuaristas e produtores rurais que, premidos pela concorrência gerada pelos mecanismos inerentes à globalização, buscam por novas tecnologias que lhes permitam maior eficiência e competitividade nos negócios; de outro, pelos interesses dos consumidores, das entidades que os defendem e, ao que parece, das indústrias ligadas à exportação de carne, aos quais se alia a desinformação científica dos órgãos da mídia e da população em geral a respeito da toxicidade destes agentes.

BIBLIOGRAFIA

Dodds, E.C.L.; Goldberg, W.; Robinson, R. Strogenic properties of diethylestylbestrol. *Nature*. 142:34-42, 1938.

Galbraith, H. Growth, hormonal and metabolic response of entire male cattle to trembolone acetate and hexestrol. *An Production.* 26:358-9, 1982.

Griggs, R.C.; Kingston, W.; Josefowicz, R.F. Effects of testosterone on muscle protein synthesis. *J. Appl. Physiol*. 66:498-504, 1989.

Heitsman, R.J.; Gibbons, D.N.; Little, W.; Harrison, L.P. A note on the comparative performance of beef steers implanted with anabolic steroids trembolone acetate and oestradiol-17β, alone or in combination. *An. Prod.* 32:219-25, 1981.

Heschler, R.G.; Olmsted, A.W.; Edwards, A.J.; Hale, L.R.; Montgomery, T.; Preston, R.L. Production rresponses to various doses and ratios of estradiol benzoate and trembolone acetate implants in steers and heifers. *J. An. Sci.* 73:2873-88, 1995.

IARC. Sex hormones and carcinogenic risk. In: *Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man*. International Agency for research on cancer, Lyon. pp. 135-146, 1974.

Jung. I.; Baulieu, E.E. Testorerone cytosol “receptor” in the rot elevator ani muscle. Nature, v. 237, p. 24-26, 1972.

Kuhn, C.M. Anabolic Steroids. *Recent. Prog. Horm. Res.* Bethesda, 57:411-434, 2002.

Lamming, G.E.; Ballarini, G.; Beaulieu, E.E.; Brookes, P. Report on Anabolic Agents in Animal Production. *Vet. Rec.* 121:389-92, 1987.

Midio, A.F. Toxicologia dos alimentos. 1 ed. São Paulo: Varela, 2000 125 pp.

Nascimento, E.J.; Mídio, A.F. Hormônios anabolizantes em alimentos; aspectos analíticos. *Cien. Cult*. 42:1050-9, 1990.

Palermo-Neto, J. Fatores de crescimento: a verdade e a mentira. *Ver. Corte* 49:17-8, 1994.

Palermo-Neto, J. Anabolizantes: uma tecnologia de ponta à disposição dos pecuaristas. *DBO Rural* 6:68-71, 1995.

Preston, R.L.; Bartle, S.J.; Kasser, T.R.; Baile, C.A. Comparative effectiveness of somatotropin and anabolic steroids in feedlot steers. *J A N Sci.* 73:1038-43, 1995.

Richold, M. An evaluation of the mutagenicity of anabolic hormones with particular reference to trembolone. In: Meissonier, E. (Ed). *Anabolics in animal production*. Paris, Office International des Epizoties, pp. 297-306, 1983.

Robens, J.F.; Piergorsch, W.W.; Schueler, R.L. Methods of testing carcinogenicity. In: Hayes, A. W. (Ed) *Principles and methods in toxicology.* New York: Raven Press. pp. 251-293, 1989.

Rosen, G.D. Feed addictive nomenclature. *World's Poultry Sci.* 52:53-7, 1996.

Shahidi, N.T. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clin Ther*. 23:355-90, 2001.

Szumowski, P.; Grandadam, J.A. Comparaison des effects du acetate de trembolone (TBA) seul ou associé a l' oestradiol-17β (TBA-E2) sur la croissancee et l'engraissement des ruminants. *Rec. Med. Vet.* 152:311-321, 1976.

Thomson, D.U.; Preston, R.L.; Morrow, K.J. Effects of serum from steers treated with steroidal implants and growth hormone alone or in combination on *in vitro* muscle cell proliferation, protein synthesis and degradation. *J. An. Sci.* 74 (Suppl):141-55, 1966.

Wal P. van der.; Weerden, E.J. van; Spriestma, J.E.; Huisman, J. Effect of anabolic agents on nitrogen retention on calves. *J. An. Sci.* 41:986-92, 1975.

Waleska, S.D.; Magen, T.J.; Oliveira, T.T. Considerações sobre o uso de esteroides anabólicos androgênicos. *Rev. Bras. Farm*. 97:3-8, 2006.

Williams, G.M. Modulation of chemical carcinogenesis by xenobiotics. *Fundam. Appl. Toxicol.* 4:325-44, 1984.

Woods, W. Zeranol implants. *Feedstuffs*. 42:12-28, 1970.

World Health Organization. Trembolone acetate and Zeranol. In: *WHO Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food.* Rome, IPCS Ed.; pp. 1-123, 1987.

World Health Organization. Aplicacion del analisis de riesgos a cuestiones de normas alimentarias. In: *Informe de la Consulta Mixta FAO/WHO de expertos.*Genebra, pp. 1-41, 1995.

World Health Organization. Acceptable Daily Intake, other toxicological informations and information on specifications. In: *WHO toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food.* Geneve, IPCS Ed.; pp 189-94, 1996.

World Health Organization. Estradiol 17β, Progesterone and testosterone. In: *Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food*. WHO Food Additives Series 43:43-126, 2000.

World Health Organization. Melengestrol acetate (addendum). In: *Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food*. WHO Food Additives Series. 61:69-92, 2009.

49

Agonistas de Receptores Beta-adrenérgicos e Produção Animal

João Palermo-Neto

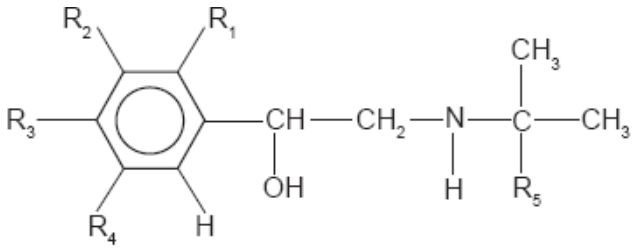
INTRODUÇÃO

Os agonistas de receptores beta-adrenérgicos têm sido usados tradicionalmente, em terapêutica humana e veterinária, como broncodilatadores e como tocolíticos (ver *Capítulos 7* e *31*). Mais recentemente, introduziu-se o uso destas substâncias como repartidores metabólicos. De fato, diversos trabalhos têm mostrado que o uso destes medicamentos produz em animais de laboratório e naqueles produtores de carne um aumento da eficiência alimentar e um rápido e potente incremento da massa proteica corporal (principalmente muscular). Mais que isso, mostrou-se, ainda, que os agonistas de receptores beta-adrenérgicos, além de induzirem este aumento de massa muscular esquelética, produzem, também, uma significativa redução dos teores de gordura das carcaças. Em conjunto, estes efeitos têm emprestado a este grupo de medicamentos o nome de "agentes de partição" ou "agentes de repartição".

A possibilidade de manipular a composição da carcaça tem sido considerada nos últimos anos como de grande relevância, principalmente, no tocante ao manejo industrial de suínos. De fato, a população vem procurando, nos dias atuais, por carnes mais magras, isto é, com menores teores de gordura e, principalmente, de colesterol. Por outro lado, a quantidade excessiva de gordura animal – estimada anualmente em 2,5 bilhões de quilos, só nos EUA – tem sido considerada pelos produtores rurais não apenas como um grande problema, mas também como expressão do uso inadequado dos nutrientes fornecidos pela alimentação. Desse modo, o melhoramento genético tem sido muito importante por propiciar a obtenção e a seleção de raças de suínos mais magras; este avanço tecnológico *per se*, no entanto, não tem sido considerado suficiente para atender à demanda por carne mais magra. Assim, a indústria farmacêutica tem buscado ferramentas farmacológicas que possibilitem o alcance destes objetivos, que não representem risco à saúde dos animais tratados e, principalmente, à do consumidor dos produtos derivados destes animais. O uso de agonistas de β-adrenorreceptores, neste sentido, desponta como promissor e de grande relevância. A Figura 49.1 mostra a estrutura química de alguns dos mais representativos agonistas de receptores beta-adrenérgicos; são eles: clembuterol, salbutamol, mabuterol, terbutalina, tolubeterol, cimaterol, mapenterol, clempenterol, clemproperol, bromobuterol, ractopamina e zilpaterol. Destes, o clembuterol, o salbutamol**,** a ractopamina e o zilpaterol são os mais estudados e usados agentes de repartição, em especial os dois últimos. Pela análise dessa figura (a ractopamina apresenta 2 carbonos quirais em sua estrutura química, mistura de quatro estereoisômeros: RR, RS, SR e SS) mostrou-se que a proporção destes isômeros na medicação administrada a suínos é relevante para os efeitos da ractopamina como agente de repartição nesta espécie. O zilpaterol apresenta-se na forma de 4 enantiômeros; o produto formulado para uso em bovinos de corte na fase de terminação é o trans-zilpaterol racêmico.

RECEPTORES ADRENÉRGICOS E RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE

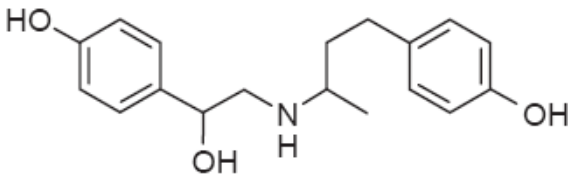
Como já discutido anteriormente (ver *Capítulo 5*), o sistema nervoso autônomo controla a atividade de vários aparelhos, sistemas orgânicos e processos metabólicos por meio de seus dois componentes: o simpático e o parassimpático. A transmissão nervosa nestes casos é assegurada por neurotransmissores, dentre os quais a acetilcolina e as catecolaminas fisiológicas norepinefrina e epinefrina têm papel relevante. A norepinefrina é um neurotransmissor que atua no nível do sistema nervoso autônomo simpático, sendo sintetizada nas terminações das fibras pós-ganglionares noradrenérgicas a partir da tirosina, aminoácido proveniente da alimentação; a epinefrina, por sua vez, é secretada pela medula das adrenais, principalmente, em situações de alerta ou de estresse. As catecolaminas atuam, fundamentalmente, nos receptores adrenérgicos, produzindo efeitos biológicos e/ou farmacológicos.



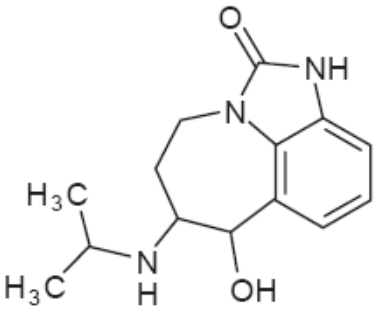
Fórmula geral

Agonista beta-adrenérgico	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Clembuterol	H	Cl	NH_2	Cl	CH_3
Salbutamol	H	CH_2OH	OH	H	CH_3
Mabuterol	H	Cl	NH_2	CL_3	CH_3
Terbutalina	H	OH	H	OH	CH_3
Tolbuterol	Cl	H	H	H	CH_3
Cimaterol	H	CN	NH_2	H	H
Mapenterol	H	Cl	NH_2	CF_3	CH_2CH_3
Clempenterol	H	Cl	NH_2	Cl	CH_2CH_3
Clemproperol	H	Cl	NH_2	Cl	H
Bromobuterol	H	Br	NH_2	Br	CH_3

Ractopamina



Zilpaterol



■ **Figura 49.1** Estrutura química de alguns agonistas de receptores beta-adrenérgicos.

Os receptores adrenérgicos foram inicialmente classificados em α e β (para detalhes, ver *Capítulo 5*). Estes, por sua vez, foram subdivididos em receptores α_1 e α_2, e β_1 e β_2. Evidências recentes indicam que há heterogeneidade adicional também dos receptores adrenérgicos α_1 e α_2 (α_{1a}, α_{1b} e α_{1d}, bem como α_{2a}, $\alpha 2_{2b}$, $\alpha 2_{2c}$ e α_{2d}). Em relação aos receptores β, acrescentou-se um terceiro subgrupo, β_3, e, mais recentemente, sugeriu-se a existência de um outro subgrupo, o β_4.

Os receptores beta-adrenérgicos estão localizados no espaço intramembranar, sendo constituídos por um número de aminoácidos que pode variar de 250 a 590. Apesar de algumas diferenças relevantes entre eles, sabe-se que existe de 40 a 50% de homologia entre os receptores β_1, β_2, β_3 e β_4. A presença do ácido aspártico na posição 113 e da serina nas posições 204 e 207 dos receptores β_2 parece ser fundamental para a ligação de agonistas, dentre os quais destacam-se os chamados "agentes de repartição".

Sendo assim, as moléculas que atuam como agonistas de receptores beta-adrenérgicos apresentam estrutura constituída essencialmente por duas partes: um anel catecol básico e uma cadeia lateral que pode ser formada por outra feniletilamina, como na ractopamina, ou por compostos cíclicos como no zilpaterol. De maneira simplista, pode-se dizer que os agentes de repartição são derivados de feniletilaminas. Para que uma feniletilamina tenha afinidade pelos receptores beta-adrenérgicos é necessário que apresente uma substituição no anel aromático (em R_1, R_2, R_3 e/ou R_4), um grupo hidroxila no carbono β do radical amina em posição levógira e uma amina carregada positivamente na cadeia lateral, que contenha um substituinte volumoso (em R_5) como, por exemplo, na estrutura da ractopamina (Figura 49.1). Por contemplar essas exigências o zilpaterol, embora com estrutura química aparentemente diferente, é um potente agonista dos receptores β_2-adrenérgicos.

Para evitar a inativação rápida dos agonistas de receptores beta-adrenérgicos por ação da enzima catecol-O-metil transferase (COMT), sintetizaram-se compostos nos quais as hidroxilas do anel catecol foram substituídas por átomos de halogênios. De fato, estas substituições que são compatíveis com a ligação aos receptores beta-adrenérgicos previnem a feniletilamina de uma rápida metabolização, emprestando aos compostos assim obtidos uma meia-vida mais longa. Adicionalmente, mostrou-se que a substituição de uma, mas não das duas, hidroxilas do anel catecol por halogênios como o cloro – veja estrutura do clempenterol – aumenta a potência dos compostos assim obtidos. Este fato, no entanto, não é desejável do ponto de vista do uso dos agonistas de receptores beta-adrenérgicos como "agentes de repartição", pois além de condicionar um aumento da incidência de efeitos colaterais na esfera cardiovascular dos animais tratados, condiciona a presença de maiores níveis residuais dos mesmos nos tecidos dos animais tratados (ver adiante).

FARMACOCINÉTICA

Os agonistas de β-adrenorreceptores são bem absorvidos por todas as vias; de particular importância para o uso como agentes de partição é a absorção pela via oral. Neste sentido o pH de natureza mais neutra do duodeno, jejuno e íleo promove redução da ionização destes compostos, facilitando sua absorção. Um estudo de revisão mostra que a absorção oral da terbutalina varia de 30 a 40%, sendo esta de 40 a 50% para salbutamol e de 80 a 90% para clembuterol, mabuterol, ractopamina e zilpaterol, o que permite assegurar a eficácia destes últimos agentes, quando administrados pela via oral. De fato, quantidades de 0,05 mg/kg a 5 mg/kg de ractopamina administradas pela via oral a suínos permitiram a obtenção de picos plasmáticos efetivos 1 a 2 h após os tratamentos. O mesmo se observa após a administração de 7,5 mg/kg de zilpaterol na ração de bovinos em fase de terminação.

A distribuição dos agonistas de receptores beta-adrenérgicos não é feita pela ligação das proteínas plasmáticas, exceção feita ao clembuterol e a outros compostos que a elas se ligam. Assim, a vida média da ractopamina é de 5 h, a do salbutamol é de 6 h, enquanto a do formoterol e do clembuterol (que se ligam às proteínas plasmáticas) é de 12 e 30 h, respectivamente. A meia-vida do zilpaterol foi calculada como sendo de 2,4 a 5,5 h, na dependência da espécie estudada. Os agonistas de receptores beta-adrenérgicos concentram-se no fígado, nos pulmões e nos rins. Mostrou-se que a pele negra de vitelos contém cerca de seis vezes mais clembuterol que a pele branca; relatou-se, ainda, que em nível ocular, a íris e a retina/coroide concentram a grande maioria de resíduos deste agonista adrenérgico, devendo-se estes fatos à quantidade de tecido pigmentado que possuem o pelo negro e a retina. O clembuterol é capaz de atravessar a barreira hematencefálica, atribuindo-se a este fato a ocorrência de um tipo de paralisia dos membros posteriores de suínos; a ractopamina, o zilpaterol e outros compostos menos lipossolúveis do grupo não produzem estes efeitos por não atravessarem aquela barreira. Curiosamente, não se observaram níveis significativos dos agonistas de receptores β_2-adrenérgicos na circulação fetal, o que sugere algum tipo de proteção exercida pela barreira placentária.

Conforme salientado anteriormente (*Capítulo 5*), a degradação das catecolaminas ocorre através de ortometilação fenólica do anel aromático via COMT e de desaminação oxidativa da cadeia lateral através da monoaminoxidase (MAO). Os outros agentes sintéticos do grupo passam por reações de conjugação formando derivados ortometilados, glicuronilconjugados ou sulfoconjugados, originando, assim, metabólitos normalmente mais polares, que são desprovidos de atividade farmacológica e mais facilmente eliminados. O fígado é o principal responsável por estas reações, que ocorrem no nível do sistema microssomal de biotransformação de drogas, através de enzimas como a fenolsulfotransferase e uridina-difosfato-glicuroniltransferase. Neste sentido, as vias metabólicas do clembuterol em bovinos e suínos foram as mesmas observadas em animais de laboratório e incluíram: o produto parental (clembuterol 60%), um metabólito hidroximetilado (10%), outro glicuronado (25%) e quatro ou cinco outros de menor significado e não bem caracterizados (5%). Por outro lado, oito estudos conduzidos com o [^{14}C] clembuterol administrado através das vias oral ou intramuscular a bovinos mostraram que 40 a 85% da quantidade administrada não foi encontrada nos tecidos dos animais após 4 a 5 dias da administração; a radioatividade desapareceu completamente nestes tecidos apenas após 14 dias.

Quanto à ractopamina, estudos conduzidos com [^{14}C] mostraram que a ractopamina é biotransformada de maneira idêntica pelo fígado de suínos, bovinos, ovinos e aves, originando três metabólitos distintos que são

encontrados nas fezes e na urina. Um trabalho quantitativo ligado à avaliação destes três resíduos mostrou que os níveis teciduais dos mesmos em suínos, medidos 10 h após a interrupção de um tratamento oral e por 20 dias com 10 ppm de ractopamina foram inferiores a 0,04 mg/kg; este trabalho mostrou, ainda, que nesse momento (10 h) apenas uma pequena quantidade de ractopamina (0,012 µg/kg) em sua forma original não biotransformada fora encontrada nos tecidos dos animais.

Estudos empregando [^{14}C] zilpaterol mostraram que 50 a 55% da radioatividade administrada foi eliminada pela urina, sendo o restante eliminado pelas fezes em até 8 dias após o tratamento. A maior quantidade de radioatividade encontrada na urina correspondia ao produto parental (zilpaterol não conjugado); os seguintes metabólitos foram encontrados: di-isopropilzilpaterol, di-isopropilzilpaterol acetilado, hidroxizilpaterol, um conjugado de hidroxizilpaterol com glicuroneto e dois metabólitos não identificados, em proporções ínfimas. O di-isopropilzilpaterol foi o principal metabólito encontrado. Nas fezes, o composto parental representou 10 a 45% do total de radioatividade; 60 a 80% do restante de radioatividade correspondiam ao hidroxizilpaterol. Análises subsequentes mostraram que os produtos do metabolismo do zilpaterol são formados pelo sistema citocromo P-450 (CYP).

No que diz respeito à eliminação dos agonistas de receptores beta-adrenérgicos, comprovou-se a dependência da via de administração. Assim, a administração parenteral dos mesmos leva, fundamentalmente, à excreção pela via renal sem qualquer modificação da substância química original, enquanto aquela feita pela via oral leva inevitavelmente à biotransformação, sendo os metabólitos eliminados pela urina e/ou pelas fezes. Relatou-se que na grande maioria dos animais o clembuterol é eliminado pela via renal e, de modo geral, pela sua forma não metabolizada. Mostrou-se que a eliminação da ractopamina depende da espécie animal; assim, em ratos, a excreção se faz pela bile, pelas fezes, enquanto em suínos, ovinos e bovinos, ela é predominantemente pela urina, ocorrendo na forma metabolizada. Quanto ao zilpaterol, mostrou-se que os produtos do seu metabolismo presentes em urina e fezes são formados no fígado, via sistema citocromo P-450 (CYP). Embora os agonistas de receptores beta-adrenérgicos não se destinem a vacas em lactação, verificou-se que são eliminados também pelo leite, o que representaria**,** caso fossem usados, risco de efeitos colaterais em lactentes. Finalmente, relatou-se que a alcalinizarão da urina dificulta a eliminação dos agonistas de receptores β_2-adrenérgicos, sendo esta eliminação acelerada pela administração concomitante de furosemida.

MECANISMO DE AÇÃO E SELETIVIDADE POR SUBTIPOS DE ADRENORRECEPTORES

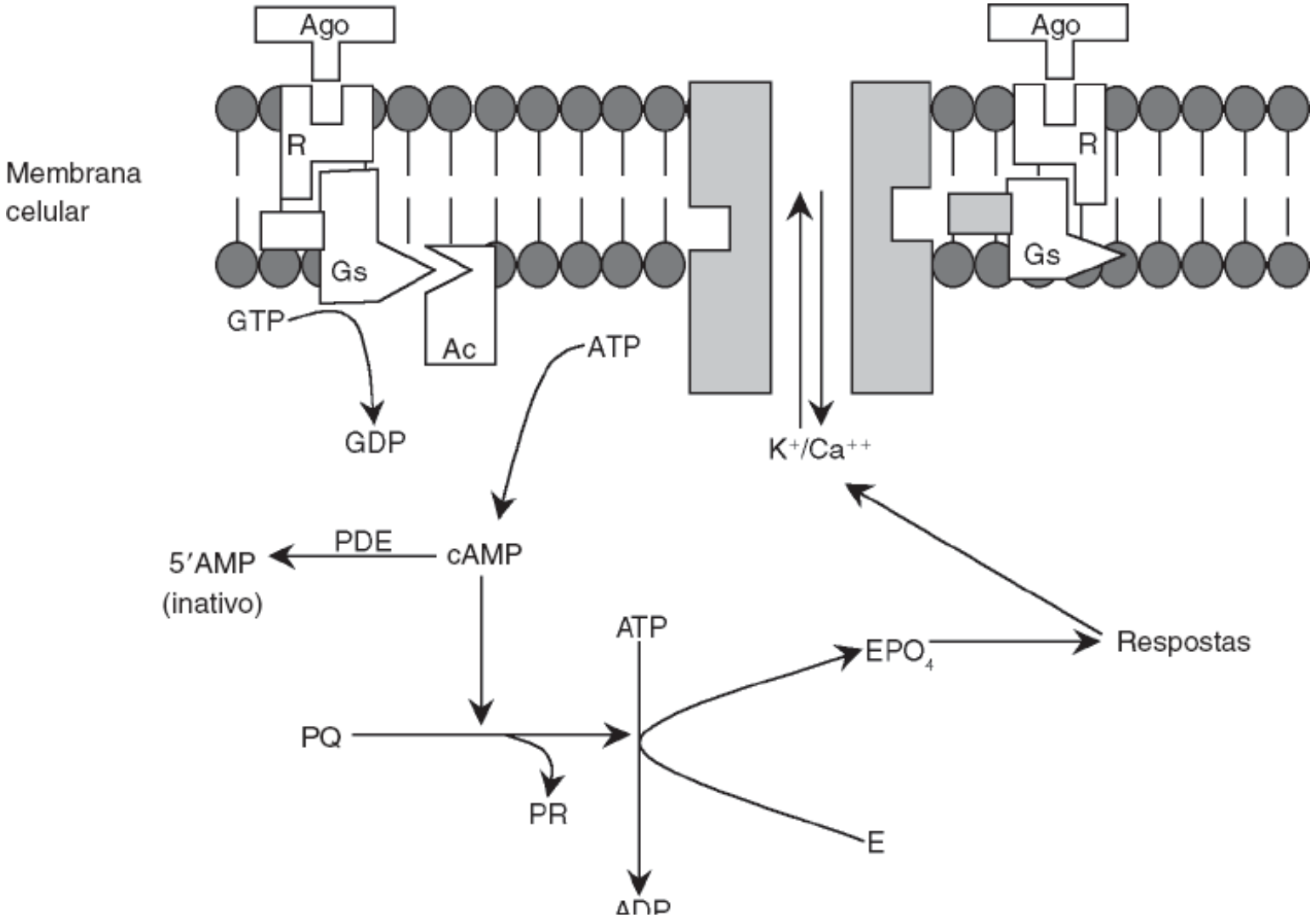
O mecanismo de ação mais aceito para explicar a capacidade dos agonistas de receptores beta-adrenérgicos em desviar os fluxos de nutrientes para o anabolismo proteico em detrimento do lipídico está esquematizado na Figura 49.2. Na figura são apresentadas as ações que ocorrem no interior da membrana celular após a estimulação do receptor β_2 pelo agonista (Ago). O complexo agonista/receptor fixa-se sobre uma proteína de ligação que é regulada pelos nucleotídios guanínicos, difosfato de guanosina (GDP) quando a proteína está na sua forma inativa e trifosfato de guanosina (GTP) quando a subunidade α da proteína está ativada pelo complexo agonista/receptor. Esta proteína, na sua forma ativa Gs, induz modificação na fluidez da membrana, possibilitando o seu deslocamento lateral, o que leva à estimulação da ação catalítica da enzima adenilciclase (Ac).

A partir do ATP (trifosfato de adenosina), a adenilciclase, que se situa na face interna da membrana plasmática, vai formar o cAMP (monofosfato cíclico de adenosina), que atua como segundo mensageiro. O cAMP pode, então, ser inativado pela enzima fosfodiesterase (PDE), ou, ao contrário, mediante a proteinoquinase (PQ), conduzir à fosforilação de enzimas (de E para EPO_4, na Figura 49.2), responsáveis pela resposta final, que ocorrerá através da proteinoquinase (PQ). Estas enzimas, quando estão fosforiladas (na forma EPO_4), podem realizar suas atividades estimulando, por exemplo**,** a triacil-glicerol-lipase que conduz à degradação dos triglicérides no adipócito; alternativamente, as EPO_4 podem ativar a ATPase que, por seu turno, permitirá a ocorrência de trocas iônicas com o espaço extracelular, em especial do Ca^{++} com o K^+ levando à hiperpolarização da membrana, o que permite o relaxamento muscular. A resposta final da ativação dos receptores beta-adrenérgicos pode ser traduzida por uma multiplicidade de efeitos; destes, serão discutidos aqueles mais diretamente relacionados ao uso dos agonistas destes receptores, como, por exemplo, os agentes de partição.

Conforme já comentado, os agentes de partição atuam em receptores β, em especial em β_1 e β_2. Neste sentido, é relevante lembrar que a proporção dos subtipos de adrenorreceptores β_1, β_2 e β_3 não é a mesma em todos os tecidos de um mesmo animal, e tampouco em um mesmo tecido, se analisado em diferentes espécies animais. Desta forma, deve-se ter cuidado ao fazer uma análise crítica das informações de literatura relacionadas com a afinidade dos diferentes agentes de partição por adrenorreceptores, muito especialmente quando se tratar dos subtipos β_1 e β_2.

Embora os resultados de estudos de afinidade por receptores variem em função do tipo da condição experimental usada, do ligante ensaiado, do tecido e/ou das células analisadas, alguns trabalhos têm sugerido que a afinidade da ractopamina, do zilpaterol e do clembuterol por receptores β_2 presentes em adipócitos e em tecido muscular de suínos é maior que aquela medida para os agonistas naturais (epinefrina e norepinefrina). Entretanto, os autores destacam a relevância de se dissociar afinidade por receptores da eficácia ou da magnitude da resposta desencadeada por esta ligação. De fato, embora o clembuterol tenha praticamente a mesma afinidade pelos receptores β_2 que a ractopamina e o zilpaterol, mostrou-se neste estudo que os efeitos lipolíticos do clembuterol foram inferiores aos produzidos pela ractopamina e pelo zilpaterol.

Os agonistas de receptores beta-adrenérgicos são opticamente ativos; apresentam centros quirais no carbono β da amina alifática da cadeia lateral (ver Figura 49.1). Alguns deles, como a ractopamina, chegam a apresentar dois centros quirais (nos carbonos da cadeia de ligação entre os anéis fenólicos), o que permite a obtenção de 4 tipos de isômeros: RR, RS, SR e SS. Há praticamente um consenso na literatura a respeito do fato de ser o isômero RR da ractopamina aquele de maior afinidade e atividade em receptores β_2-adrenérgicos. No entanto, não existe consenso entre os autores quando a questão é definir os subtipos de receptores beta-adrenérgicos que seriam responsáveis pelos efeitos de partição do isômero RR da ractopamina. Neste contexto, parece não existir dúvidas de que o zilpaterol atue em receptores β_2-adrenérgicos.



■ **Figura 49.2** Ilustração de um receptor beta-adrenérgico e dos eventos intracelulares desencadeados por sua

estimulação. Ac: adenilciclase; ADP: difosfato de adenosina; Ago: agonista; ATP: trifosfato de adenosina; cAMP: monofosfato cíclico de adenosina; E: enzima; EPO_4: enzima fosforilada; GDP: difosfato de guanosina; GTP: trifosfato de guanosina; Gs: proteína na forma ativada; PDE: enzima fosfodiesterase; PQ: proteinoquinase; PR: fosfato removido; R: receptor.

A afinidade do isômero RR da ractopamina pelos subtipos β_1 e β_2 de receptores adrenérgicos de adipócitos de suínos é igual (29 nM para β_1 e 25 nM para β_2), sugerindo este fato que a ractopamina seja um agente que não apresente seletividade. Entretanto, diversos estudos têm sugerido que a ractopamina difira de outros agentes de partição (clembuterol, por exemplo) exatamente por apresentar maior atividade em receptores β_2-adrenérgicos. Trabalho recente, neste sentido, destaca a relevância das formas isoméricas da ractopamina para a produção de alguns de seus efeitos; sugeriu-se que os isômeros SR e SS possam, até mesmo, antagonizar a ligação dos RR aos adrenorreceptores β_1 e β_2. Uma competição entre as formas isoméricas SR e RR ou entre RS e RR da ractopamina por receptores β_1 e β_2 poderia, até mesmo, explicar a razão da maior efetividade do isômero RR em produzir os efeitos de partição quando estudado isoladamente do que quando avaliado através de uma formulação deste medicamento; de fato, esta formulação contém os quatro isômeros misturados (RR, RS, SR e SS).

Neste contexto, parece não existir dúvidas de que o zilpaterol (trans-zilpaterol racêmico) tenha grande afinidade e atividade nos receptores β_2-adrenérgicos presentes tanto no tecido muscular como nos adipócitos.

EFEITOS SISTÊMICOS

Serão considerados os efeitos dos agentes de partição em: sistema endócrino, metabolismo proteico, lipídico e glicídico, eficiência alimentar e composição corporal. Serão também abordados outros efeitos descritos para estes agentes.

Efeitos no sistema endócrino

Os resultados relacionados com os efeitos dos agonistas de receptores beta-adrenérgicos nas concentrações plasmáticas de hormônio do crescimento ou de seus precursores, como as somatomedinas, têm sido muito contraditórios. Há autores que apontam aumento nas concentrações destes hormônios, e outros relatam ocorrência de diminuição ou até mesmo de ausência de alterações nos níveis plasmáticos dos mesmos. É provável que diferenças entre as espécies animais estudadas, ou entre os agonistas e/ou as doses em que foram usados, possam responder pelas discrepâncias existentes entre os achados experimentais. No entanto, como o efeito “repartidor” dos agonistas de receptores β_2 aparece em todas as espécies animais analisadas, para todos os agonistas testados e de forma dose-dependente, é pouco provável que este hormônio esteja relacionado com os efeitos de “repartição” realizados por estes agentes.

Interessantes e mais consistentes são os efeitos relatados para os agonistas de receptores β_2-adrenérgicos sobre a secreção de insulina. Assim, observou-se que o cimaterol e o clembuterol estimulam a liberação de insulina em bovinos, ovinos e bubalinos; estes achados foram replicados para carbuterol, metaproterenol e salbutamol em babuínos e para aqueles da ractopamina, do zilpaterol e do clembuterol em ratos. De acordo com alguns autores, esta hiperinsulinemia desenvolveria no organismo dos animais tratados com este hormônio uma “resistência” ou tolerância, fato que se caracterizaria por redução da ligação da insulina a seus receptores em adipócitos. Esta diminuição de ligação (chamada de dessensibilização), já caracterizada *in vivo* e *in vitro* em animais tratados prolongadamente com agonistas de receptores beta-adrenérgicos poderia justificar, ao menos parte, alguns dos efeitos de “partição” destes compostos. De fato, sabe-se ser a insulina necessária para manter a atividade de enzimas lipogênicas – como a sintetase de ácidos graxos – e, também, para contrarrestar o efeito lipolítico das catecolaminas fisiológicas, principalmente aqueles da epinefrina. No entanto, esta ação, por si só, não justificaria o reconhecido efeito “repartidor” ora em discussão, pois não levaria a um aumento concomitante dos níveis de proteína muscular.

Neste sentido, vale lembrar que o número de receptores β_2-adrenérgicos está diminuído no hipertireoidismo; na vigência desta enfermidade, já se observou serem os animais mais sensíveis aos efeitos de agentes

lipolíticos, dentre os quais destacam-se aqueles produzidos pelas catecolaminas. Análises dos efeitos de agonistas de receptores β_2-adrenérgicos nos níveis de tri-iodotironina (T3) ou de tiroxina (T4) resultaram em achados controversos e não reprodutíveis para todas as espécies animais e para todos os agentes estudados. Desta forma, descarta-se, também, a participação da tireoide nos efeitos destes compostos.

Efeitos no metabolismo proteico

Os agonistas de receptores β_2-adrenérgicos produzem hipertrofia do tecido muscular esquelético, sem hiperplasia. Produzem, pois um aumento da massa muscular e do ganho de peso, como mostram os Quadros 49.1 e 49.2. Uma vez que este aumento de musculatura induzido por agentes deste grupo pode ser inibido pelo tratamento anterior e concomitante com bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos (como o propranolol), fica caracterizada a ação dos mesmos nestes receptores. O crescimento da massa muscular pode ser feito à custa de dois tipos de fibras musculares: tipo I (oxidativa, ou de contração lenta) e tipo II (oxidativa e glicolítica, ou de contração rápida). Por outro lado, a hipertrofia muscular que se observa pode ser consequência de aumento da síntese de proteínas, de redução de sua degradação ou às duas situações. Neste sentido, estudos realizados com músculos sem inervação (secção do nervo ciático) demonstraram a reversão, por clembuterol, da diminuição da massa muscular produzida pela denervação. Segundo os autores desses trabalhos, os efeitos que observaram estavam relacionados a uma diminuição do catabolismo proteico nas fibras do tipo I, mas também e, principalmente, a um efeito anabólico (aumento da síntese proteica) naquelas do tipo II. De fato, mostrou-se que o diâmetro das fibras musculares do tipo II aumentou após tratamento com clembuterol ou salbutamol, assim como as concentrações de DNA determinadas nos músculos dos animais tratados, em relação àquelas de controles não tratados (ver Quadro 49.2).

QUADRO 49.1 Efeitos da administração oral de 4 mg/kg/dia de clembuterol ou de idêntica dose de ractopamina, por 20 dias, em parâmetros corporais e fisiológicos de ratos.

Parâmetros		Controle	Clembuterol	Ractopamina
Peso corporal	Antes da administração da substância	181 ± 4	179 ± 3	181 ± 4
	Depois da administração da substância	207 ± 4	218 ± 3*	221 ± 4*
	Ganho	26 ± 1	39 ± 1*	40 ± 2*
Consumo alimentar (g/20 dias)				
Músculo gastrocnêmico	Peso (g)	0,085 ± 0,01	0,98 ± 0,02*	0,95 ± 0,01*
	Proteína (mg)	163 ± 4	179 ± 5	186 ± 4*#
	RNA (mg)	2,21 ± 0,04	2,53 ± 0,03*	2,95 ± 0,06*#
	RNA/proteína (mg/mg·10^3)	13,6 ± 0,3	15,8 ± 0,2*	14,6 ± 0,04
Peso do coração (g)		0,71 ± 0,01	0,8 ± 0,01	0,73 ± 0,01
Peso do fígado (g)		10,3 ± 0,3	9,4± 0,3	10,3 ± 0,2
Peso da gordura epididimal (g)		0,75 ± 0,05	0,6 ± 0,03*	0,63 ± 0,02*
VO2 em repouso (ml/$kg^{-0,75}$/min)		14,8 ± 0,3	16 ± 0,4	15,5 ± 0,3
Tecido adiposo marrom (mg)		83 ± 6	74 ± 14	88 ± 16

Os valores representam a média e os desvios padrão de 12 animais. VO2: consumo de oxigênio. * e # indicam significância em relação aos grupos-controle e clembuterol, respectivamente, no nível de 5%.

Mostrou-se, neste sentido, que o tratamento com zilpaterol diminuiu a expressão da isoforma MHC IIa (*miosin heavy metal chain* IIa) e aumentou aquela de MHC IIx no músculo *logissimus* de bovinos que receberam este fármaco por meio da ração na fase final de confinamento. Estes dados sugerem que o zilpaterol altere o *turnover* de proteínas diminuindo a transcrição de mRNA para MHCIIa e possivelmente aumentando, ao mesmo tempo, aquela de MHCIIx. Observou-se, ainda nesse trabalho, que o tratamento com o zilpaterol aumentou a quantidade de proteína e diminuiu aquela de gordura na carcaça dos animais tratados, fato este que já havia sido constatado anteriormente (Quadro 49.3).

Trabalhos conduzidos posteriormente com animais mantidos em restrição proteica de 50% ou em jejum trouxeram resultados adicionais. Demonstrou-se que os agonistas de receptores β_2-adrenérgicos eram capazes de inibir a supressão da redução da massa muscular induzida pela restrição alimentar, mas não atuavam, ou atuavam muito pouco, nos animais mantidos em jejum. Estes dados apontaram a necessidade de um adequado nível de substrato para que ocorra o aumento da síntese proteica durante o tratamento, isto é, mostraram que os efeitos dos agentes de partição se fazem principalmente por meio de uma interferência com a síntese proteica. A Figura 49.3 mostra os resultados de um experimento em que se procurou determinar a incorporação de aminoácidos marcados radioativamente pelo músculo esquelético de novilhos tratados ou não com 30 ppm de cimaterol na ração; pode-se observar claramente que o agonista de receptores β_2-adrenérgicos produziu um aumento da fixação dos dois aminoácidos ensaiados a partir do terceiro dia de tratamento. Dados semelhantes foram relatados para outros agonistas de receptores β_2-adrenérgicos.

QUADRO 49.2 Efeitos da adição de 10 ppm de cimaterol à ração de cordeiros por 135 dias, em parâmetros indicativos do desenvolvimento muscular. Influência nas concentrações de DNA.

Parâmetro	Controle	Cimaterol
Fibras do tipo I (%)*		
Longissimus	10,5 ± 1,4	11,4 ± 1,9
Semitendinoso	12,3 ± 1,9	9,6 ± 1
Área das fibras do tipo I (μm^2)		
Longissimus	955,8 ± 27,3	905,8 ± 110,3
Semitendinoso	908,8 ± 87,7	906 ± 98,1
Área das fibras do tipo II (μm^2)		
Longissimus	1.391,5 ± 125,6	2.801,4 ± 133,9***
Semitendinoso	1.295,8 ± 114,7	1.951,4 ± 242,1***
Área tipo II/área tipo I		
Longissimus	1,45 ± 0,09	2,41 ± 0,21***
Semitendinoso	1,44 ± 0,1	2,2 ± 0,2**
Proteína (%)		
Longissimus	18,7 ± 0,3	18,9 ± 0,2
Semitendinoso	17,2 ± 0,5	18,4 ± 0,4
DNA (µg/g de músculo)		
Longissimus	278,3 ± 23,6	540,6 ± 7,6***

Semitendinoso	231,5 ± 30	490,2 ± 13,8***
DNA (µg/g de proteína)		
Longissimus	1.557,8 ± 85,2	2.473 ± 35,4***
Semitendinoso	1.508,7 ± 81,3	2.577,2 ±7,06***

*Classificação baseada em reações à ATPase acidobásica. ** e ***indicam que difere do controle em 1% e 5%, respectivamente.

QUADRO 49.3 Efeitos do cloridrato de zilpaterol (0,15 mg/kg/dia de ração) administrado durante 20 dias a bovinos de corte.

Parâmetros	Controle	Zilpaterol
Número de repetições	16	16
Número de animais por teste	160	160
Peso inicial (média em kg)	528,3	528,6
Peso final (média em kg)	569,8	576,7*
Ganho de peso (kg/dia)	1,17	1,52*
Alimento ingerido/kg de ganho de peso	3,5	2,6*
Porcentagem de proteína na carcaça	12,2	13,8*

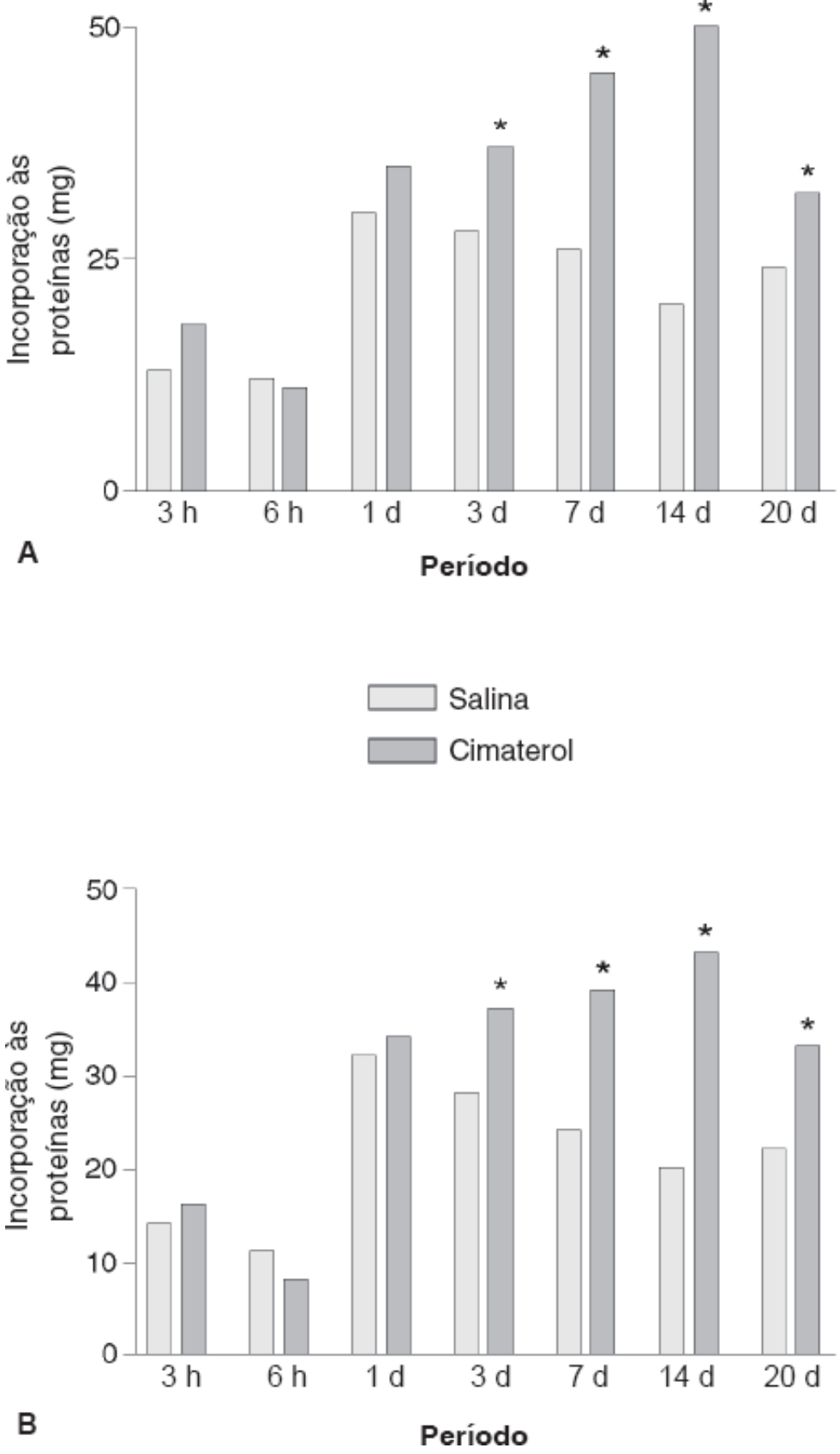
*Difere significativamente do controle em 5%.

Efeitos no metabolismo lipídico

A diminuição da quantidade de gordura corporal, particularmente no tecido celular subcutâneo e intermuscular, é o efeito mais visível dos agonistas de receptores beta-adrenérgicos. Este efeito aparece sem que ocorra diminuição do número de adipócitos, mas apenas de seu tamanho. O Quadro 49.4 mostra esses efeitos pelas reduções induzidas por ractopamina no peso, no diâmetro e no volume médio de adipócitos obtidos de tecidos subcutâneo, intermuscular e perirrenal de animais tratados ou não com este "agente de partição". Dados experimentais mostraram, também, que os níveis de colesterol não foram afetados por estes compostos. Tanto redução da lipogênese como aumento da lipólise poderiam explicar os efeitos dos agonistas de β-adrenorreceptores. Neste sentido, os dados de literatura não são conclusivos e é bem possível que os dois efeitos ocorram simultânea ou sucessivamente. Assim, observou-se a ocorrência de um acréscimo dos níveis plasmáticos de ácidos graxos e de glicerol após administração de clembuterol, sugerindo um aumento da lipólise; no entanto, este efeito foi observado apenas durante a primeira semana de tratamento, o que sugere outra possibilidade de ação. Neste sentido, diversos autores relataram a ocorrência de diminuição da lipogênese após o uso de agentes de partição, atribuindo estes achados quer a uma ação direta destes compostos em receptores β, presentes nas membranas dos adipócitos, quer a outra, indireta, que se faria por meio de alterações induzidas por estes agentes nos níveis de insulina (ver "Efeitos sobre o sistema endócrino"). O Quadro 49.5 mostra os efeitos de uma dieta com e sem clembuterol na atividade de enzimas lipogênicas, na capacidade de ligação de ácidos graxos a proteínas e na lipólise de tecidos obtidos de bezerras. Sua análise permite observar que o clembuterol produziu tanto aumento da lipólise como redução da lipogênese.

Ainda se discute, no entanto, o subtipo de receptor beta-adrenérgico responsável por esta ação. Os adipócitos de todas as espécies animais contêm os subtipos β_1, β_2 e β_3 de adrenorreceptores; no entanto, a expressão destes subtipos varia consideravelmente entre as espécies. Em suínos, os receptores β_1-adrenérgicos representam 78% do total de adrenorreceptores descritos, ficando os restantes 22% divididos

entre os β_2 (20%) e β_3 (2%). Não é, pois, de se estranhar tenham sido os β_1 praticamente responsabilizados pelos efeitos lipolíticos da ractopamina nesta espécie. O zilpaterol parece atuar preferencialmente em receptores do tipo β_2 de adipócitos de bovinos, visto que eles predominam neste tecido. Neste contexto, convém lembrar que já se relatou estarem os receptores β_2-adrenérgicos relacionados à cascata lipolítica. Esta conclusão foi embasada em estudos conduzidos com agentes de partição na presença de antagonistas de receptores β_1; mostrou-se, nesses experimentos, que estes antagonistas diminuem, mas não abolem a atividade lipolítica do clembuterol, da ractopamina e do zilpaterol. A esse respeito, mostrou-se que o subtipo de receptores β_2-adrenérgico é até mesmo mais efetivo em ativar a adenilciclase de adipócitos de suínos que o β_1. Finalmente, outros trabalhos têm sugerido que os subtipos de receptores beta-adrenérgicos não atuem de forma independente e que a participação de um deles pode prevalecer sobre a dos outros na dependência de diversos fatores, dentre os quais o tipo de estudo realizado e a espécie animal analisada. Desta forma, mais estudos precisam ser conduzidos para melhor caracterizar os subtipos de receptores β envolvidos com a ação lipolítica dos agentes de partição.



■ **Figura 49.3** Mudanças temporais na incorporação de tirosina (**A**) e de fenilalanina (**B**) marcadas radioativamente, pela musculatura de novilhos tratados ou não com 30 ppm de cimaterol na ração por 20 dias. Os dados são expressos como quantidade (mg) de aminoácido incorporado às proteínas. *Difere significativamente do grupo salina no nível de 5%.

QUADRO 49.4 Dados de adipócitos de suínos alimentados com 10 ppm de ractopamina por localização durante 30 dias.

Parâmetros	Controle	Ractopamina

Número de animais		7	8
Adipócitos ($g \cdot 10^{-5}$)	Subcutâneo	3,73 ± 0,12	2,12 ± 0,09*
	Intermuscular	2,95 ± 0,28	3,9 ± 0,16*
	Perirrenal	1,34 ± 0,31	2,33 ± 0,15*
Diâmetro médio dos adipócitos (mm)	Subcutâneo	169,9 ± 21,1	124,5 ± 30*
	Intermuscular	143,2 ± 19,5	116,8 ± 24,6*
	Perirrenal	200,5 ± 33,7	166,8 ± 13,6*
Volume médio dos adipócitos ($\mu m^3 \cdot 10^{-6}$)	Subcutâneo	2,59 ± 0,81	1,65 ± 0,33*
	Intermuscular	1,54 ± 0,11	0,65 ± 0,45*
	Perirrenal	4,86 ± 2,1	4,89 ± 1,96

Os dados representam a média e os desvios padrão. *Difere significativamente do controle em 5%.

QUADRO 49.5 Atividade de enzimas lipogênicas e de proteínas ligadas a ácidos graxos bem como lipólise basal de adipócitos de suínos alimentados com dieta contendo 10 ppm de clembuterol por 30 dias.

Parâmetros		Controle	Clembuterol
Atividade enzimática[a]	Sintetase de ácidos graxos	13,7 ± 2,3	2,6 ± 1,5*
	NADP málico-desidrogenase	50,8 ± 3,9	30,9 ± 5,4*
	6-fosfogliconato desidrogenase	55,6 ± 10,1	83,5 ± 9,9*
	Glicose-6-fosfato desidrogenase	443,4 ± 12,1	155,7 ± 8,6*
Atividade de proteínas ligadas aos ácidos graxos[b]		691,2 ± 53,5	142,4 ± 21,3*
Lipólise basal[c]	Tecido adiposo subcutâneo	2,9 ± 0,2	1,9 ± 0,9*
	Tecido adiposo intermuscular	1,7 ± 0,7	1,3 ± 0,6

Os dados representam a média e os desvios padrão. [a]nmol/min · 10^5 células^{-1}.[b] pmol palmitoil-CoA ligado/10^5 células. [c]μEq ácidos graxos/2 h · 10^5 células. *Difere significativamente do controle em 5%.

Efeitos no metabolismo glicídico

A participação da glicose no mecanismo de ação dos agonistas de receptores β_2-adrenérgicos não está devidamente estabelecida e é controversa. Há trabalhos que relatam serem estes agentes capazes de diminuir a glicemia, enquanto outros reportam efeito exatamente oposto, principalmente após o início do tratamento com estas substâncias. Por certo e aumentando a polêmica, há ainda artigos que mostram total ausência de efeitos. É evidente que possíveis ações diferenciais destes agentes nos níveis de insulina (ver, anteriormente, “Efeitos no sistema endócrino”) possam estar envolvidas com esta discrepância de achados experimentais. No entanto, quaisquer que sejam estas ações, elas devem incluir um aumento dos níveis sanguíneos de lactato, visto que parecem ser irrefutáveis as diversas observações que mostram ser os agentes de partição capazes de aumentar os níveis sanguíneos de lactato; este fato constitui um forte indicador da ocorrência de glicogenólise muscular, como comprovado após o uso de salbutamol e clembuterol em bovinos, e de terbutalina, fenoterol, clembuterol, ractopamina e zilpaterol em bubalinos, bovinos e suínos.

Efeitos em ganho de peso, eficiência alimentar e composição corporal

Por tudo que foi discutido antes, depreendem-se as razões pelas quais os agonistas de receptores beta-adrenérgicos e, em especial, os agonistas β_2 sejam enquadrados como "agentes de partição". De fato, produzem modificações na composição corporal dos animais tratados, diminuindo consideravelmente o tecido adiposo ao mesmo tempo que aumentam a massa proteica muscular. Tomados em conjunto, pode-se afirmar que o uso deste grupo de agentes produz melhora da eficiência na produção de carne magra.

O Quadro 49.6 mostra os resultados obtidos em um experimento realizado com suínos mantidos com uma dieta contendo 16% de proteína e tratados ou não com ractopamina na fase de acabamento. Pode-se observar que o tratamento produziu aumento do ganho de peso e da eficiência alimentar (quantidade de alimento ingerido/ganho de peso), aumentando a quantidade de carne magra obtida destes animais. Nota-se, também, que o tratamento não alterou a cor, a marmorização e a textura da carne obtida dos animais tratados em relação àquela dos não tratados. Dados semelhantes foram obtidos em ovinos alimentados com uma dieta padrão adicionada ou não de clembuterol (1, 10 ou 100 ppm) durante 8 semanas (Quadro 49.7). Este quadro mostra, ainda, que o efeito desses agentes é dependente da dose. Experimentos adicionais conduzidos com o cimaterol e com o salbutamol resultaram em dados que apontaram na mesma direção.

QUADRO 49.6 Efeitos da administração de ractopamina (10 ppp) por 30 dias no peso corporal, na eficiência alimentar, na quantidade de carne magra e em parâmetros ligados à qualidade da carne de suínos alimentados com uma dieta contendo 16% de proteína.

Parâmetros	Controle	Ractopamina
Ganho de peso	238,6 ± 22,1	272,12 ± 11,9*
Eficiência alimentar[1]	2,85 ± 0,9	2,06 ± 0,7*
Percentual de carne magra	54,26 ± 5,7	62,09 ± 1,1*
Rendimento da carcaça (%)	65,5 ± 8,4	77 ± 4,4*
Espessura de gordura da 10ª costela	0,78 ± 0,03	0,59 ± 0,03*
Cor[2]	2,7	2,8
Marmorização[2]	1,5 ± 0,1	1,6 ± 0,1
Firmeza[2]	2,7 ± 0,4	3 ± 0,2

[1]Quantidade de alimento ingerido/ganho de peso igual. [2]Mediana de escores determinados segundo escala apropriada (NPCC, 1991). Excetuando-se a cor, os dados representam a média e os desvios padrão. *Difere significativamente do controle em 5%.

A Figura 49.4 mostra os efeitos do cloridrato de zilpaterol administrado na concentração de 0,15 mg/kg na ração de bovinos durante os últimos 20 a 30 dias do período de confinamento em diferentes estados dos EUA (um total de 24.006 bovinos foram testados). De sua leitura, observa-se que o uso do cloridrato de zilpaterol produziu um aumento médio de 14,9 kg de peso vivo (9,3 a 18,4 kg). Dados adicionais mostram que o uso do zilpaterol não interferiu na qualidade organoléptica da carne, em especial com na maciez, suculência, intensidade de sabor e força de cisalhamento.

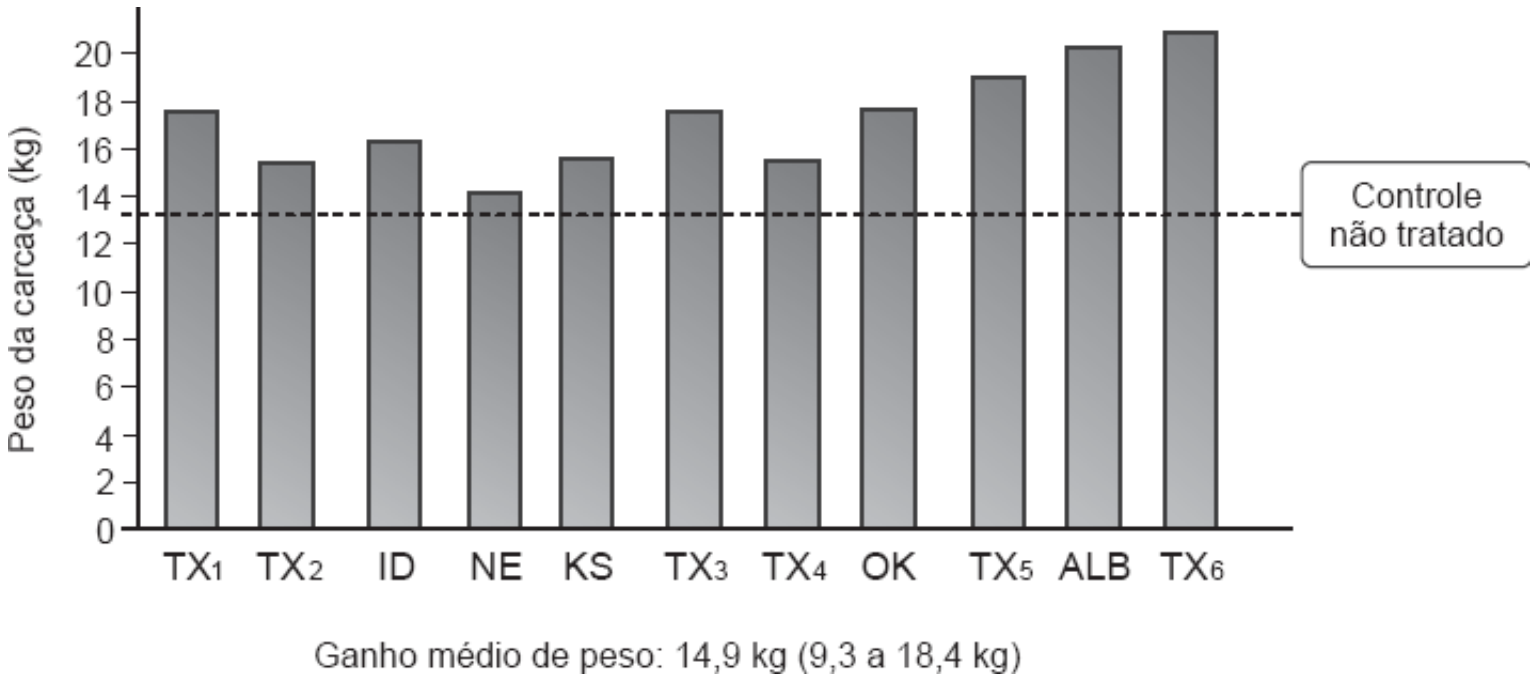
De modo geral, o uso de agonistas de agentes de partição diminuiu em até 18,5 kg a quantidade de ração fornecida para os animais, reduzindo o tempo para que se atingisse o peso ideal para o abate em até 4 dias; neste sentido, a ractopamina chegou a produzir redução de até 1,5 kg de gordura, aumentando em até 5 kg a quantidade de carne magra. Curiosamente, constatou-se que a quantidade de dejetos eliminados pelos animais tratados com ractopamina diminuiu em até 18 kg por animal, o que pode ser muito significativo em termos ambientais, pois se este valor for extrapolado para a população de suínos criados para abate no ano de 2000 em nosso país, chegar-se-ia a uma redução impressionante de aproximadamente 300.000 toneladas de dejetos

naquele ano (ver adiante em “Considerações finais”).

QUADRO 49.7 Efeitos da administração de clembuterol (1, 10 e 100 ppm) por 8 semanas, em características da carcaça de ovinos alimentados com dieta contendo 18% de proteína.

Parâmetros	Controle	Clembuterol		
		1	10	100
Número de animais	10	10	10	10
Peso vivo (kg)	42	41,8	45,7	48,3*
Eficiência alimentar[1]	3,8	3,6	3*	2,2*
% de carne magra	50,4	56,2	60,9*	62,8*
Rendimento da carcaça (%)	62,2	63,1	70,4*	78,1*
Gordura renal e pélvica (g)	298	268	253*	197*
Área músc. *longissimus* (cm)	14,5	18,6*	18,4*	19,2*
Cor[2]	2,4	2,6	2,5	2,7
Marmorização	1,7	1,5	1,6	1,6
Firmeza[2]	2,5	2,5	2,3	2,6

[1]Quantidade ingerida de alimento/ganho de peso igual. [2]Mediana de escores determinados segundo escala apropriada (NPCC, 1991); excetuando-se a cor, os dados representam as médias. *Difere significativamente do controle em 5%.



■ **Figura 49.4** Média de ganho de peso adicional em carcaça de bovinos alimentados ou não com zilpaterol (0,15 mg/kg/dia) durante os últimos 20 a 30 dias do período de confinamento e medidos em diferentes estados dos EUA (24.006 bovinos testados). ALB: Alabama; TX: Texas; OK: Oklahoma; KS: Kansas; ID: Idaho; NE: Nebraska.

OUTROS EFEITOS

Têm sido relatados outros efeitos farmacológicos para os agonistas de receptores beta-adrenérgicos; muitos desses efeitos embasam o uso terapêutico destes agentes (ver *Capítulo 7*). No entanto, do ponto de vista do uso como "agentes de repartição", estes efeitos passam a ser considerados como colaterais e indesejáveis. Destes, os mais relevantes são aqueles desencadeados no sistema cardiovascular.

Todos os agentes de partição produzem aumento da frequência cardíaca que, regra geral, desaparece após segundo ou terceiro dia de administração. De fato, com algumas variações ligadas a eficácia e/ou potência, estes compostos produzem redução da pressão diastólica (mínima) e ação direta (ainda que pequena) sobre os receptores β_1-adrenérgicos do coração, desencadeando taquicardia. Produzem, também, vasodilatação e hipotensão arterial, o que leva os barorreceptores, por mecanismo reflexo, a promoverem diminuição do tônus vagal, daí resultando um aumento da frequência cardíaca e da força de contração do coração. Relatou-se, também, como mecanismo homeostático provocado pela estimulação dos barorreceptores, a ocorrência de um aumento do tônus simpático com consequente incremento da liberação de norepinefrina, fato que levaria a vasoconstrição compensatória.

Alguns estudos mostraram que os agentes de partição podem diminuir a produção e alterar a composição do leite; em especial, mostrou-se que estes compostos diminuem o conteúdo proteico do leite, aumentando aquele de gordura. Por outro lado, alguns destes compostos como o isoproterenol têm a capacidade de produzir relaxamento dos canais lácteos, facilitando a ejeção do leite do úbere. No entanto, nenhum destes agentes foi desenvolvido ou é recomendado para animais em lactação**.** Por último, e não menos importante, relataram-se para o clembuterol, mas não para a ractopamina e para o zilpaterol, efeitos imunossupressores, fato relacionado pelos autores com maior suscetibilidade dos animais tratados aos agentes infecciosos.

SIGNIFICADO TOXICOLÓGICO DOS NÍVEIS DE RESÍDUOS DE AGENTES DE PARTIÇÃO

Embora existam muitos agonistas de receptores β_2-adrenérgicos, como mostra a Figura 49.1, apenas o clembuterol e, mais recentemente, a ractopamina e o zilpaterol tiveram seus perfis farmacocinético e toxicológico avaliados pelos membros do Joint Expert Committee on Food Adictes (JECFA) do *Codex alimentarius* da Food and Agriculture (FAO)/Organização Mundial da Saúde (OMS) para uso como aditivos e/ou como "agentes de partição". Alguns termos usados neste item foram definidos anteriormente no *Capítulo 47*. Assim, para um melhor entendimento do que segue, recomenda-se uma leitura prévia das metodologias lá discutidas e empregadas para o cálculo de valores como NOEL (*no observed effect level*, dose sem efeito observado), LOEL (*lowest efect dose*, a menor dose que produziu um efeito)**,** IDA (ingestão diária aceitável) e LMR (limite máximo de resíduos); as fórmulas usadas, bem como o racional para o emprego de limites de segurança, não serão aqui repetidos.

Clembuterol

Embora o uso do clembuterol não seja autorizado na prática agropecuária brasileira e mundial, serão inseridas considerações detalhadas sobre o mesmo; pretende-se mostrar a total inadequação do uso clandestino de produtos à base deste ativo em produção animal.

Análises toxicológicas agudas revelaram ter o clembuterol toxicidade moderada. Após administração a camundongos e ratos pela via oral, observou-se que as doses letais 50% (DL_{50}) obtidas variaram entre 80 e 175 mg/kg; em cães, os valores obtidos foram bem maiores (400 a 800 mg/kg), sugerindo menor toxicidade para esta última espécie animal. Após administração por vias parenterais, observou-se toxicidade maior em todas as espécies testadas. Os principais sinais de intoxicação após administração oral incluíram: letargia, taquicardia e convulsões tônico-clônicas. Os mais frequentes achados após administração prolongada de clembuterol foram taquicardia, e após doses muito altas, necrose do miocárdio. Estes efeitos já haviam sido relatados para outros agonistas de receptores β_2-adrenérgicos usados como broncodilatadores. Esta necrose tem sido considerada como secundária à hipoxia causada pela reduzida e prolongada perfusão do miocárdio nos momentos de aumento de demanda do coração por oxigênio, como ocorre durante a taquicardia.

Em um estudo de 30 dias em camundongos e ratos tratados com o clembuterol pela via oral, obteve-se NOEL de 2,5 e 1 µg/kg/dia, respectivamente; estes cálculos tomaram como base o aparecimento de lesões no

miocárdio. Entretanto, quando se administraram a estes mesmos animais doses de 0,01 a 10 mg/kg/dia durante 18 meses, pelas vias inalatória, oral ou parenteral, não se observaram sinais clínicos ou histopatológicos indicativos de patologias, não sendo, assim, possível a obtenção de NOEL. Idêntico fato se observou em um estudo com cães, após uso da dose de 0,1 mg/kg/dia pela via oral; em macacos *rhesus*, a NOEL encontrada foi de 25 µg/kg/dia, sendo calculada tomando-se como base o aparecimento de lesões cardíacas após o uso do clembuterol pela via oral.

Mostrou-se que o clembuterol não é genotóxico *in vitro* ou *in vivo* e que não produziu efeitos sobre a fertilidade e/ou sobre parâmetros ligados à reprodução em diversas espécies de animais; a NOEL calculada nos estudos de toxicidade sobre a reprodução foi de 15 µg/kg/dia. No entanto, doses elevadas de clembuterol (10 a 100 mg/kg/dia) administradas a coelhas produziram anomalias fetais, pois resultaram no aparecimento de hidrocefalia, ossificação tardia, fendas palatinas e anomalias nas costelas; estes achados fetais (dependentes da dose) foram acompanhados por sintomas indicativos de toxicidade materna. A NOEL calculada foi de 30 µg/kg/dia.

Em seres humanos, o clembuterol inalado em doses inferiores a 0,167 µg/kg/dia produz broncodilatação e não leva ao aparecimento de taquicardia; se administrado pela via oral em dose de 0,08 µg/kg/dia durante um período de 3 semanas não produziu quaisquer sinais de intoxicação, incluindo-se, aqui, análises relativas à presença de lesões cardíacas. Outro estudo conduzido com pacientes asmáticos mostrou resultados semelhantes ao anterior, sendo a NOEL obtida de 0,04 µg/kg/dia.

Com base em estudos realizados com humanos asmáticos, o comitê do JECFA concluiu ser de 0,04 µg/kg/dia o valor de NOEL para o clembuterol. Uma vez que o valor de NOEL obtido nesse estudo era metade daquele obtido em humanos sadios (0,08 µg/kg/dia), empregou-se um fator de segurança da ordem de 10, fixando-se um valor de IDA de 0,004 µg/kg/dia. O produto, no entanto, foi liberado apenas para uso como broncodilatador e tocolítico, aguardando-se resultados de outros ensaios toxicológicos crônicos para que seja autorizado seu uso como aditivo.

Quanto aos resíduos teciduais de clembuterol, os membros do JECFA observaram serem eles maiores no fígado e nos rins (de 6 a 10 µg/kg) e muito pequenos nos músculos e gordura (menores que 0,3 µg/kg) 6 dias após o tratamento de bovinos com 0,8 µg/kg, 2 vezes/dia, durante 10 dias. No fígado, encontraram-se resíduos por até 28 dias após a interrupção desse tratamento.

O uso deste agonista de receptores beta-adrenérgicos como aditivo já foi relacionado a intoxicações humanas. De fato, algumas notas técnicas podem ser encontradas na literatura, que reportam casos de ocorrência intoxicação após ingestão de alimento supostamente contaminado por resíduos de clembuterol; pela relevância, serão comentados dois deles. Um dos relatos aponta um incidente ocorrido na Itália, de 25 a 28 de agosto de 1996, e que envolveu 62 pessoas que foram hospitalizadas por apresentarem palpitações ou taquicardia e nervosismo (91%), tremores musculares (88%), distúrbios gastrintestinais (65%), vertigens (42%), mialgias ou artralgias (20%) ou cefaleia (18%). A realização de eletrocardiograma nesses pacientes mostrou a existência de taquicardia sinusal (120 a 150 bpm) com presença de extrassístoles ventriculares e supraventriculares. Todos os pacientes relataram haver ingerido carne de 10 min a 3 h antes de darem entrada ao hospital; a carne havia sido adquirida em um só local de venda. Análise cromatográfica de amostras da carne identificaram a presença de clembuterol, na concentração de 4,5 mg/kg. Tomando-se este dado como base, os autores do relato concluíram que cada um dos pacientes havia ingerido até 0,8 µg/kg de clembuterol. Os autores atribuíram este episódio ao uso do clembuterol em agropecuária. Outro incidente aconteceu na Espanha de março a julho de 1990, tendo sido associado ao consumo de fígado contaminado por resíduos de clembuterol. Os sinais relatados pelos pacientes e que apareceram entre 30 min e 6 h após as ingestões do alimento incluíram palpitações, taquicardia, tremores musculares, agitação e tensão nervosa. Foram colhidas amostras do alimento ingerido, do sangue e da urina das pessoas intoxicadas para análise cromatográfica; encontrou-se clembuterol em duas amostras de urina coletadas 48 h após a ingestão do alimento (0,002 e 0,004 µg/ℓ) e também em cinco amostras de fígado (0,16 e 0,29 µg/kg). Outros relatos de intoxicação são ainda encontrados na literatura e referem-se a casos ocorridos, de modo geral, na Espanha ou na Itália.

Enquanto não se possa descartar a existência de um vínculo direto entre os sintomas apresentados pelos pacientes, a ingestão de alimento proveniente de animais e do clembuterol em ambos, os presentes relatos

devem ser tomados com cautela. De fato, não eram esperados níveis teciduais tão elevados de clembuterol após uso terapêutico ou como aditivo; por outro lado, se assim o fosse, a quantidade encontrada na urina deveria ter sido maior. Nesse sentido, a IDA do clembuterol é de 0,04 µg/kg/dia, um valor próximo daqueles agora relatados na urina. Finalmente, a metodologia analítica usada nesses trabalhos para extração do clembuterol não foi aquela validada pelo *Codex alimentarius* para este tipo de análise.

De qualquer forma, em função desses relatos, de outros ligados ao aparecimento de lesões no miocárdio de animais de experimentação e, também, porque o clembuterol tem meia-vida longa no organismo dos animais (ver, anteriormente, "Farmacocinética"), diversos países (principalmente aqueles da União Europeia) proibiram o uso deste agente de partição como aditivo em agropecuária, não tendo sido liberado para uso no Brasil.

Ractopamina

Estudos de toxicidade aguda revelaram ser a ractopamina pouco tóxica; de fato, as DL_{50} encontradas para a mesma após administração oral em camundongos, ratos e coelhos foram de 3.547, 474 e superior a 2.000 mg/kg, respectivamente. Outros estudos analisaram diversos parâmetros indicativos de toxicidade em camundongos alimentados durante 3 a 5 meses com 15 a 1.250 mg/kg/dia de ractopamina, misturada à ração. Ao final dos experimentos não se observaram quaisquer sinais clínicos indicativos de toxicidade; constatou-se ligeiro aumento de peso corporal nos animais alimentados com doses superiores a 25 mg/kg/dia do agente, sem aumento significativo da ingestão de alimento. Ligeiros aumentos na contagem de eritrócitos e nas concentrações de hemoglobina foram também relatados; todos os outros parâmetros hematológicos medidos estavam inalterados. A NOEL para os efeitos da ractopamina nos eritrócitos foi de 25 mg/kg/dia. Análises de bioquímica sanguínea revelaram ligeiro aumento dos níveis de potássio, ureia e colesterol nos animais machos alimentados com 1.000 mg/kg/dia ou mais de ractopamina; todos os outros parâmetros analisados estavam normais. Nos animais alimentados com as doses maiores de ractopamina (superiores a 200 mg/kg/dia) observou-se diminuição dependente da dose no peso dos testículos e aumento daquele do coração, permanecendo o peso dos outros órgãos inalterado. Exames anatomopatológicos revelaram diminuição da quantidade de gordura da região pélvica; exames histopatológicos não detectaram alterações significativas nos adipócitos. Com algumas pequenas discrepâncias, estes resultados repetiram-se em ratos alimentados com 1,4 a 153 mg/kg/dia de ractopamina e em cães tratados pela via oral com 0,112 a 5,68 mg/kg/dia durante 1 ano. De especial, vale comentar que se observou taquicardia nos macacos *rhesus* tratados com a dose de 4 mg/kg de ractopamina; no entanto, os autores relataram tolerância (taquifilaxia) aos efeitos do agente, visto que a frequência cardíaca estava normalizada 2 dias após o início do tratamento. Não se observaram alterações no traçado eletrocardiográfico e tampouco após análise histopatológica dos tecidos cardíacos dos animais tratados. A NOEL para a ractopamina derivada destes estudos foi de 0,75 mg/kg/dia (correspondente a 45 mg/dia para uma pessoa de 60 kg). Este experimento com macacos *rhesus* foi replicado por três outros autores que encontraram idênticos resultados.

Estudos ligados à toxicidade sobre a reprodução de roedores mostraram que o tratamento com ractopamina (2 a 2.000 mg/kg/dia durante 70 dias) produziu ligeira queda de peso da prole ao nascer, sem induzir quaisquer alterações em parâmetros ligados à atividade sexual das proles masculina e feminina; não se verificaram efeitos sobre o comportamento maternal e tampouco sobre o peso das fêmeas gestantes. Dados adicionais mostraram a presença de anomalias fetais induzidas pelo agente apenas quando administrado na maior dose testada, isto é, 2.000 mg/kg/dia; estas alterações incluíram: fendas no palato, anormalidades ósseas com encurtamento dos membros e perda ou fusão de dedos; a NOEL para estes estudos foi de 2.000/mg/kg/dia, uma dose muito elevada se comparada com aquela eventualmente presente em termos residuais (10 a 20 µg/kg). A ractopamina foi testada quanto a uma possível indução de genotoxicidade; todos os testes realizados mostraram-se negativos, destacando-se neste sentido os testes de aberração cromossômica conduzidos na medula óssea de ratos e os ensaios de micronucleação realizados com células provenientes da medula óssea de ratos e de camundongos. Ensaios conduzidos com ratos e camundongos submetidos a um tratamento crônico (21 e 24 meses consecutivos) com ractopamina na ração não mostraram efeitos carcinogênicos relacionados ao tratamento, confirmando dados gerais indicativos da ausência de genotoxicidade e de mutagenicidade para a ractopamina. No entanto, relataram-se leiomiomas no útero de algumas camundongas tratadas e em ligamentos costouterinos de algumas ratas submetidas ao tratamento; porém, é preciso destacar que estes efeitos foram

observados em apenas uma pequena parcela das fêmeas tratadas e após doses extremamente elevadas de ractopamina, isso é, muito superiores àquelas recomendadas para uso como agentes de partição.

Finalmente, a ractopamina foi analisada em pacientes humanos asmáticos nas doses de 30 a 45 mg; não se relataram efeitos broncodilatadores para a mesma. Adicionalmente, não foram também encontradas alterações na esfera cardiovascular (frequência cardíaca, eletrocardiograma e pulso), bem como no comportamento e na atividade do sistema nervoso central (eletroencefalograma). A NOEL destes estudos foi de 1,75 mg/kg.

Considerando-se os valores de NOEL relatados, depreende-se que o menor deles foi de 0,75 mg/kg/dia, obtido em um estudo realizado em macacos. Utilizando-se um fator de segurança da ordem de 10, chega-se a uma IDA de 0 a 0,075 mg/kg ou, arredondando-se, 0 a 0,1 mg/kg (60 mg para uma pessoa de 60 kg). Usando estes dados como referência, os seguintes valores de LMRs foram recomendados pelo *Codex alimentarius* para tecidos comestíveis de suínos (expressos como ractopamina base): músculo = 10 µg/kg; fígado = 40 µg/kg; rim = 90 µg/kg e gordura/pele =10 µg/kg. Na ocasião, informou-se que a observância destes valores de LMR resultaria em uma ingestão teórica máxima (cesta básica = 300 g de músculo + 100 g de fígado + 50 g de rim + 50 g gordura/pele) de 9 µg; esta quantidade representa 15% do valor da IDA estabelecida para a ractopamina.

Foram feitas várias análises de níveis de resíduos de ractopamina em tecidos de bovinos, ovinos, bubalinos e suínos alimentados com diversas doses de ractopamina por períodos que variaram de 3 a 60 dias; estes trabalhos mostraram que a mesma alcança suas maiores concentrações no fígado e nos rins. Os dados relativos a suínos serão comentados, pela relevância no contexto deste capítulo; as quantidades residuais encontradas nos tecidos de suínos tratados com 30 e 100 ppm de ractopamina durante 30 dias e determinados 0,5; 1; 2 e 4 dias após a interrupção dos tratamentos estão contidas no Quadro 49.8. De sua análise pode-se observar que os níveis residuais desse agonista de receptores adrenérgicos são muitos pequenos, mesmo quando avaliados 12 h e 1 dia após a interrupção dos tratamentos; nesses dias, após a remoção dos tratamentos com 20, 30 e 100 ppm de ractopamina, o total de resíduos presentes nos alimentos da cesta básica (ver *Capítulo 47*) correspondeu a 0,3; 0,47 e 1,08 mg, respectivamente. Desta forma, depreende-se não ser necessário fixar um período de carência para a ractopamina, visto que a dose recomendada para uso como "agente de partição" em rações de suínos, não ultrapassa a marca de 20 ppm. Nestas condições, mesmo ingerindo-se carne de animais abatidos 12 h após o último dia de tratamento, não se atinge o valor do LMR (0,0075 mg/kg/dia ou 0,45 mg/dia para uma pessoa de 60 kg).

QUADRO 49.8 Resíduos de ractopamina (^{14}C ractopamina – equivalente à droga-mãe – expresso em mg/kg) em carcaça de suínos alimentados com 30 e 100 ppm deste "agente de partição" durante 30 dias e medidos 0,5; 1; 2 e 4 dias após a interrupção dos tratamentos.

Tecidos	Ractopamina (ppm)	Dias após interrupção do tratamento			
		0,5	1	2	4
Músculo	20	0,01	0	0	0
	30	0,02	0	0	0
	100	0,04	0,01	0	0
Rins	20	0,12	0,01	0	0
	30	0,2	0,02	0,01	0
	100	0,6	0,06	0,02	0
Fígado	20	0,16	0,07	0,05	0
	30	0,24	0,1	0,05	0,01
	100	0,42	0,26	0,12	0,02

Gordura	20	0,01	0	0	0
	30	0,01	0	0	0
	100	0,02	0	0	0
Total	20	0,3	0,08	0,05	0
	30	0,47	0,12	0,06	0,01
	100	1,08	0,33	0,14	0,02

[a]Resíduos de ^{14}C ractopamina (equivalentes à droga-mãe) expressos em mg/kg.

Zilpaterol

A toxicidade aguda do zilpaterol administrado pela via oral é muito pequena; os valores de DL_{50} encontrados foram de 1.100 mg/kg em ratos e 500 mg/kg em camundongos. O zilpaterol não é um irritante cutâneo ou ocular e não induz reações alérgicas. Os efeitos adversos relatados para o zilpaterol em diversos modelos animais de experimentação, incluindo-se os macacos *Cynomolgus*, são aqueles classicamente descritos para os agonistas de receptores β_2-adrenérgicos, como, por exemplo, aumento de frequência e inotropismo cardíacos.

Em camundongos, doses de até 4,0 mg/kg/dia administradas pela via oral durante 4 semanas aumentaram o ganho de peso dos animais e não produziram quaisquer efeitos adversos (NOEL = 4,0 mg/kg/dia). Em ratos tratados oralmente com até 100 mg/kg/dia de zilpaterol durante 90 dias, observou-se aumento do ganho de peso e do consumo de ração e um ligeiro aumento dos níveis plasmáticos de ureia após doses superiores a 10 mg/kg/dia. A NOEL calculada nesse estudo foi de 0,5 mg/kg/dia. Cães foram tratados com 0, 0,5, 5 ou 50 mg/kg de zilpaterol por 30 dias. Observaram-se queda da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca 1 h após a administração de todas as doses; a LOAEL (*lowest observed adverse effect level* – menor dose que produziu efeito adverso) foi de 0,5 mg/kg/dia. Minissuínos foram tratados com 0 a 10 mg/kg/dia de zilpaterol por meio de gavagem durante 13 semanas; nenhum efeito adverso foi notado nos animais e a NOEL estabelecida foi de 10 mg/kg/dia. O zilpaterol foi também administrado pela via oral em doses de 0 a 5 mg/kg/dia a macacos *Cynomolgus* durante 4 semanas; observou-se alteração da frequência cardíaca após as maiores doses. A NOEL desse estudo foi de 0,5 mg/kg/dia, a menor dose testada.

O zilpaterol não é genotóxico *in vitro* ou *in vivo*. Possíveis efeitos carcinogênicos do zilpaterol (0 a 250 µg/kg/dia) foram avaliados em camundongos tratados por 52 semanas; embora tenham sido relatados alguns efeitos nas esferas cardiovascular e hematológica dos animais, não se observaram lesões neoplásicas ou pré-neoplásicas; a NOEL desse estudo foi de 20 µg/kg/dia, baseada nos efeitos hematológicos. Ratos foram tratados com 0 a 250 µg/kg/dia de zilpaterol durante 104 semanas. Relatou-se aumento da incidência de leiomiomas no ligamento suspensor do ovário nas doses de 125 e 250 mg/kg/dia; a NOEL foi de 50 µg/kg/dia embasada neste efeito. Leiomiomas são tumores benignos relacionados ao uso dos agonistas de receptores beta-adrenérgicos em roedores. A proliferação do músculo liso mesovariano é considerada adaptação fisiológica à estimulação prolongada do mesmo pelo agonista, sendo totalmente revertida pelo uso concomitante e prévio de bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos. Não há evidência de efeitos como estes em outras espécies animais e, de relevância, em mulheres tratadas com agonistas de receptores β_2-adrenérgicos. Portanto, este efeito foi considerado como sendo espécie-específico.

Diversos estudos de toxicidade sobre a reprodução foram realizados para o zilpaterol administrado por até duas gerações sucessivas de ratos. Não se observaram efeitos sobre o número de implantes ou de fetos e não se relataram efeitos atribuíveis ao zilpaterol nas gerações F_0 e F_1. Mais uma vez, relatou-se aumento do ganho de peso e do consumo de ração pelos animais. A NOEL para esse estudo foi de 0,94 mg/kg/dia de zilpaterol.

De maneira interessante, foram realizados estudos de toxicidade para o zilpaterol em voluntários humanos. Em todos os estudos (16 voluntários sadios e 23 asmáticos) os efeitos colaterais observados foram transitórios, tendo aparecido após uso oral de doses que variaram de 0 a 0,75 mg/pessoa/dia. Os efeitos relatados foram todos decorrentes da estimulação de receptores adrenérgicos; a LOEL desse estudo foi de 0,05 mg/pessoa

(0,76 µg/kg).

O comitê do JECFA considerou os tremores observados em seres humanos como sendo o efeito mais relevante para derivar a IDA para o zilpaterol. A LOEL para tremores foi de 0,76 µg/kg. Desta forma, o Comitê estabeleceu uma IDA de 0 a 0,04 µg/kg/dia aplicando um fator de segurança de 20, compreendendo um fator de incerteza de 10 para a variação individual humana e um fator adicional de 2 por tratar-se de uma LOEL e não de uma NOEL. O Comitê informou, nesta ocasião, que o limite superior da IDA (0,04 µg/kg/dia ou 2,4 µg/pessoa de 60 kg) permitia margem de segurança de 1.250 vezes em relação à NOEL de 50 µg/kg detectada para os leiomiomas em ratos (ver texto anterior). Desta forma, os LMRs estabelecidos para o zilpaterol em tecidos de bovinos foram: 3,5 µg/kg no fígado, 3,3 µg/kg no rim e 0,5 µg/kg em músculo; o princípio ativo não aparece na gordura em níveis de relevância toxicológica. Para evitar possíveis efeitos adversos de resíduos de zilpaterol em crianças e adultos, o Comitê do JECFA considerou também a quantidade residual do mesmo em rim, fígado e músculo 72 h após a remoção do tratamento de bovinos com o agente; os resultados obtidos mostraram que as quantidades passíveis de ingestão representavam 94 e 80% da dose de referência aguda calculada para o zilpaterol (0,04 µg/kg/dia, valor este igual ao limite superior da IDA).

Três estudos de depleção residual empregando Boas Práticas Laboratoriais (BPL) foram realizados em bovinos. Em um deles, 0,15 mg/kg/dia de zilpaterol foram administrados por 12 dias consecutivos. Amostras de fígado, músculo e rim foram colhidas 0,5; 1; 2 ou 4 dias após o final do tratamento. As concentrações residuais foram quantificadas por HPLC com detecção de fluorescência; os dados obtidos estão apresentados no Quadro 49.9. Uma análise da curva de depleção residual obtida com estes dados caracterizou um período de carência de 3 dias para a formulação medicamentosa estudada (Zilmax®).

QUADRO 49.9 Resíduos de zilpaterol em carcaça de bovinos alimentados com 0,15 mg/kg/dia deste "agente de partição" durante 20 dias e medidos 0,5; 1; 2 e 4 dias após a interrupção do tratamento.

	Resíduos de zilpaterol (µg/kg)*			
Tecidos	0,5	1	2	4
Músculo	4,96 ± 1,9	2,6 ± 0,47	< LQ	< LQ
Rim	50,8 ± 33,1	1,29 ± 1,54	5,67 ± 5,2	< LQ
Fígado	28,3 ± 9,1	11,4 ± 4,0	4,5 ± 4,0	< LQ

LQ: limite de quantificação. *Após o término do tratamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tomando-se como base os estudos relatados de toxicidade, apenas a ractopamina e o zilpaterol despontam como medicações factíveis para uso como agentes de partição em suínos e bovinos, respectivamente. De fato, os efeitos tóxicos obtidos após a administração oral de ractopamina ou zilpaterol são bem menores que os observados com o emprego de outros agentes deste grupo. Muito provavelmente, esta menor toxicidade decorre de características das moléculas de ractopamina e de zilpaterol, que se fixam menos às proteínas plasmáticas e que são mais facilmente biotransformada**s** e eliminada**s** dos organismos animais. Despontam, pois, estes agentes como de pequeno ou nulo risco para a saúde do consumidor de produtos derivados de suínos e de bovinos com eles tratados. Neste sentido, analisa-se atualmente, em diversos países, a possibilidade de usar a ractopamina também em bovinos de corte; estudos de eficácia, farmaconética e toxicidade já realizados para esta substância química em ruminantes apontam para esta possibilidade de uso. O *Codex alimentarius* já considerou esta possibilidade, tendo fixado os valores de LMR que estabeleceram em tecidos de suínos também para aqueles de bovinos. Abre-se, assim, a possibilidade para que a ractopamina venha a ser autorizada em nosso e em outros países para uso em bovinos de corte. Até o momento, porém, a ractopamina está autorizada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) para uso no

Brasil exclusivamente em suínos.

O zilpaterol, por sua vez, não tem indicação para suínos; apenas para bovinos de corte, em fase final de terminação. Neste contexto, tendo em vista a proibição do uso dos anabolizantes em bovinos de corte no Brasil (ver *Capítulo 48*), a possibilidade do uso do zilpaterol nestes animais é mais do que auspiciosa. De fato, ele aumenta a produção de carne magra em até 14,9 quilos (Figura 49.4), o que representa um ganho líquido de 34,8 dólares por cabeça de bovino tratado, e não tem qualquer efeito anabolizante; é um agonista de receptores β_2-adrenérgicos.

Assim, parece relevante comentar as principais diferenças entre esses agentes: (1) anabolizantes têm estrutura esteroide e os agonistas de receptores β_2-adrenérgicos de feniletanolaminas; (2) anabolizantes são hormônios; a ractopamina e o zilpaterol não são hormônios e não têm qualquer efeito sobre a esfera hormonal; (3) anabolizantes, em função do efeito hormonal, atuam diretamente na transcrição da informação genética para a síntese proteica, enquanto os agonistas de receptores β_2-adrenérgicos são agentes de partição, isto é, têm efeitos diretos nos metabolismos proteico e lipídico; (4) anabolizantes têm efeitos semelhantes aos da testosterona, do b-estradiol ou da progesterona, enquanto os agonistas de receptores β_2-adrenérgicos atuam como a epinefrina e a norepinefrina; (5) anabolizantes ligam-se a proteínas transportadoras e a receptores hormonais intranucleares, enquanto os agonistas de receptores β_2-adrenérgicos ligam-se a estes receptores presentes na parte externa das membranas celulares, estimulando a adenilciclase a produzir cAMP; (6) agonistas de receptores beta-adrenérgicos como a ractopamina e o zilpaterol têm efeitos de partição, enquanto os anabolizantes somente têm efeito miotrófico; (7) os efeitos dos agonistas de receptores β_2-adrenérgicos são antagonizados pelo propranolol (um bloqueador de receptores beta-adrenérgicos), enquanto aqueles dos anabolizantes não o são; (8) anabolizantes são formulados para implantação no tecido celular subcutâneo de bovinos e os agonistas de receptores beta-adrenérgicos são formulados para uso oral, misturados à ração de suínos ou bovinos.

Embora aprovado no Brasil para uso em bovinos de corte no período de terminação, o zilpaterol (Zilmax®, único produto formulado à base deste princípio ativo) ainda não está disponibilizado para uso. Aguarda-se o delineamento de um esquema logístico que permita separar os animais eventualmente tratados com zilpaterol de outros que não receberam o medicamento. Esta necessidade levantada pelo MAPA visa atender às demandas de países, em especial da União Europeia, que têm restrições ao uso de agonistas de receptores beta-adrenérgicos em animais de produção.

BIBLIOGRAFIA

Baker, P.; Dalrymple, R.H.; Ingle, D.L.; Ricks, C.A. Use of β-adrenergic agonist to alter muscle and fat deposition in lambs. *J An Sci.* v. 59, p. 1257-1261, 1984.

Brambilla, G.; Loizzo, A; Fontana, L; Soprano, V. Food poisoning following consumption of clembuterol-treated veal in Italy. *J Am Med Ass.* v. 278, p. 635, 1997.

Brockway, J.M.; Mcrae, J.C.; Willians, P.E.V. Side effects of clembuterol as a repartitioning agent. *Vet Rec.* v. 18, p. 391-383, 1987.

Byrem, T.D.; Beermann, D.H.; Robinson, T.F. The beta agonist climaterol enhances chronic protein accretion in sckeletal muscle. *J Anim Sci.* v. 76, p. 988-998, 1998.

Carmyn, A.J.; Shook, N.J.; Van Overbeke, D.L. *et al*. The effects of zilpaterol hydrochloride on carcass cutability and tenderness od calf-fed Holtein steers. *J Anim Sci*. v. 88, p. 2476-2485, 2010.

Choo, J.J.; Horan, M.A.; Little, R.A.; Rothwell, N.J. Anabolic effects of clembuterol are mediated by β_2-adrenoceptor activation. *Am J Phisio.* (Endocrinol. Metab. 26). v. 263, p. E50-E56, 1992.

Coleman, M.E.; Ekeran, P.A.; Smith, S.B. Lipid synthesis and adipocyte growth in adipose tissue from sheep chronically fed a beta-adrenergic agent. *J Anim Sci.* v. 66, p. 372-378, 1988.

FAO/WHO. Ractopamine. In: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper. v. 41, n. 5, p. 143-154, 1992.

FAO/WHO. Ractopamine. In: FAO/WHO, Toxicological evaluation of certain Veterinary drug residues in food. Who Food Adctives Series. v. 31, p. 167-184, 1993.

FAO/WHO. Clembuterol. In: FAO/WHO, Toxicological evaluation of certain Veterinary drug residues in food. Who Food

Adctives Series. v. 38, p. 3-43, 1996.

Hilton, G.G.; Garmyn, A.J.; Lawrence, T.E. *et al.*: Effects of zilpaterol hydrochloride supplementation on cutability and subprimal yield of beef steer carcass. *J Anim Sci*. v. 88, p. 1817-1822, 2010.

Hochhaus, G.; Möllmann, H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic characteristics of the β_2-agents terbutaline, salbutamol and fenoterol. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* v. 30, p. 342- 362, 1992.

Kim, Y.S.; Lee, Y.B.; Falrymple, R.H. Effect of the repartitioning agent cimaterol on growth, carcass and sckeletal muscle characteristics in lambs.

Lawrence, T.E.; Allen, D.M.; Delmore, R.J. Technical note: feeding zilpaterol hydrochloride to calf-fed Holstein steers improves muscle conformation of top loin steaks. *Meat Sci.* v. 99, p. 209-211, 2011.

Liang, W.; Mills, S. Profile of binding to the porcine β_2-adrenergic receptor. *J Anim Sc.* v. 79, p. 877-883, 2001.

Mac Lennan, P.A.; Edwards, R.H.T. Effects of clembiterol and propanolol on muscle mass: evidence that clembuterol stimulates muscle β adrenoceptors to induce hypertoy. *Biochem J.* v. 264, p. 537-539, 1989.

Mersmann, H.J. Acute metabolic effects of adrenergic receptor agentes in swine. *Am J Physiol.* v. 252, p. E85-E95, 1987.

Miller, M.F.; Cross, H.R.; Wilson, J.J.; Simith, S.B. Acute and long term mitogenic reponse to insulin and clembuterol in bovine intramuscular and subcutaneous adipose tissues. *J Anim Sci.* v. 67, p. 928-933, 1989.

Miller, M.F.; Garcia, D.K.; Coleman, M.E.; Ekeran, P.A.; Lunt, D.K.; Smith, S.B. Adipose tissue, longissimus muscle and anterior pituitary growth and function in clembuterol fed heifers. *J Anim Sci.* v. 66, p. 12-20, 1988.

Miller, M.F.; Garcia, D.K.; Coleman, M.E.; Ekeren, P.A.; Smith, B. Adipose tissue, longissimus muscle and anterior pituitary growth and function in clembuterolfed heifers. *J Anim Sci.* v. 66, p. 12-20, 1988.

Mills, S.E.; Kissel, J.; Bidweel, C.A.; Smith, J. Stereoselectivity of porcine β-adrenergic receptors for ractopamine stereoisomers. *J Anim Sc.* v. 81, p. 122-129, 2003.

Mills, S.E.; Spurlock, M.E.; Smith, D.J. β-Adrenergic receptor subtypes that mediate ractopamine stimulation of lipolysis. *J Anim Sc*. v. 81, p. 662-668, 2003.

Nacional Pork Produders Council (NPPC). Procedures to evaluate hogs. 3rd ed. Des Moines: NPPC, 1991. 16 p.

Ramos, F.; Noronha, M.I.S. Agonistas β2-adrenérgicos como promotores do crescimento animal. *Rev Farm Bioquim. Univ. S. Paulo*, v. 33, p. 13-21, 1997.

Spurlock, M.E.; Cusumano, J.C.; Mills, S.E. The affinity of ractopamine, clembuterol and L-644,969 for the β-adrenergic receptor population in porcine adipose tissue and skeletal muscle membrane. *J Anim Sci.* v. 71, p. 2061-2065, 1993.

Strydon, P.E.; Frylink, L.; Montgomery, J.L. The comparison of three beta-agonists for growth performance, carcass characteristics and meat quality of feedlot cattle. *Meat Sci.* v. 81, p. 557-564, 2008.

World Health Organization (WHO). Ractopamine hydrochloride. In: Evaluation of certain veterinary drug residues in food. *WHO Technical Report Series.* v. 939, p. 48-50, 2006.

World Health Organization (WHO). Zilpaterol hydrochloride. In: Evaluation of certain veterinary drug residues in food. *WHO Technical Report Series*, v. 988, p. 78-94, 2014.

Yen, J.T.; Nienaber, J.A.; Klindt, J.; Crouse, J.D. Effect of ractopamine on growth, carcass traits, and fasting heat producton of U.S. contemporary crossbred and chinese meishan pure and crossbred pigs. *J An Sci*. v. 69, p. 4810-4822, 1991.

Zeman, R.J.; Ludemann, R.; Etlinger, J.D. Clembuterol, a β_2 agonist, retards athrophy in denervated muscles. *Am J Physiol.* v. 252, p. E151- E155, 1987.

50

Somatotropina Bovina

Dario Abbud Righi | João Palermo-Neto

HISTÓRICO

A somatotropina foi primeiramente caracterizada na década de 1920, quando os pesquisadores Evans e Simpson demonstraram seu efeito, como promotor de crescimento, em ratos tratados com um extrato da glândula pituitária de bovinos. De fato, a descoberta de que a pituitária continha um fator estimulante do crescimento levou à classificação deste produto como um "hormônio de crescimento". Entretanto, esta definição ficou muito restrita, pois logo demonstrou-se que este "hormônio de crescimento" fazia muito mais do que apenas estimular o crescimento de animais jovens. Neste sentido, mostrou-se que os extratos da pituitária também aumentavam a produção leiteira.

Em 1937, ocorreu um grande avanço da pesquisa relacionada com a somatotropina aplicada à Medicina Veterinária. Nessa ocasião, pesquisadores russos demonstraram, com a utilização de 600 vacas leiteiras, que a produção de leite dos animais aumentava após a administração de extratos da pituitária. Entretanto, apenas com o isolamento da somatotropina a partir de extratos da pituitária anterior, o qual ocorreu por volta de 1945, foi possível verificar o efeito desta na lactação e demonstrar de forma cabal que a somatotropina era o fator galatopoético presente nos extratos da pituitária. Neste sentido, cientistas ingleses (no final da década de 1940) demonstraram que o uso da somatotropina bovina (bST) tinha um grande potencial para manter e até para aumentar os estoques de alimento, os quais nessa época eram insuficientes devido à Segunda Guerra Mundial.

Neste contexto, apesar de se demonstrar que o bST aumentava a produção de leite bovino, a quantidade da mesma que era extraída da glândula pituitária de animais quando do abate era insuficiente para produzir algum impacto na produção leiteira. Assim, foi apenas na década de 1980, com o advento da tecnologia de DNA recombinante (a qual será explicada adiante), foi possível produzir bST em quantidade suficiente para atender à demanda por maior produção de alimento.

ESTRUTURA QUÍMICA

A somatotropina é um hormônio proteico sintetizado e secretado pela glândula pituitária anterior. A sua secreção é regulada por dois peptídios hipotalâmicos: um que age como estimulante (fator liberador do hormônio de crescimento, GRF) e outro como inibidor (somatostatina) da liberação da somatotropina pela glândula pituitária. Entretanto, sabe-se que existem 4 variações de somatotropina bovina liberadas pela pituitária. Estas variações apresentam não apenas uma substituição por leucina ou por valina na posição 127 (da cadeia de 190 aminoácidos), como também um radical alanina ou a fenilalanina no terminal NH_2. O tipo desta substituição, que ocorre normalmente, depende da raça do animal e parece estar relacionado diretamente com a potência dos efeitos da somatotropina.

A somatotropina é espécie-específica. De fato, sabe-se que a sequência de aminoácidos presente na bST é

muito diferente daquela presente na somatotropina humana (hST – aproximadamente 35% dos aminoácidos constituintes da somatotropina humana são diferentes da somatotropina bovina [bST]). Por causa desta diferença, a bST não tem qualquer efeito sobre o crescimento humano; esta observação é consistente com a sua baixíssima afinidade (em ordem de magnitude de centenas de vezes menor) pelos receptores de hST quando comparada com a afinidade da própria somatotropina humana por estes receptores. Entretanto, foi somente por meio da somatotropina bovina recombinante (rbST) que foi possível entender um pouco mais sobre o papel da somatotropina na fisiologia da lactação.

As rbSTs que hoje existem são hormônios peptídicos formado por cadeias de 190 aminoácidos, sendo sintetizadas por meio de tecnologia de DNA recombinamente, que consiste praticamente na inserção do gene da somatotropina bovina no DNA bacteriano da *Escherichia coli*, deixando-a crescer e isolando-se e purificando-se posteriormente os produtos obtidos.

MECANISMO DE AÇÃO

A ampla variedade de efeitos biológicos que a somatotropina tem na lactação e outros efeitos sistêmicos são extraordinários (Quadro 50.1). De fato, sabe-se que a somatotropina participa do mecanismo de controle da disponibilidade de nutrientes em numerosos tecidos em que atua de maneira altamente coordenada.

Os efeitos biológicos da somatotropina podem ser amplamente classificados como somatogênicos ou metabólicos. Os efeitos somatogênicos são aqueles em que a somatotropina estimula a proliferação celular. Tais efeitos são sabidamente mediados por IGF-I (*insulin-like growth factor-I*), cuja produção pelo fígado é estimulada pela somatotropina. No entanto, muitos dos efeitos metabólicos da somatotropina devem-se a uma ação direta da mesma em uma grande variedade de tecidos e em especial sobre o metabolismo de carboidratos, lipídios, proteínas e minerais. Essas mudanças metabólicas alteram a disponibilidade dos nutrientes, tendo, portanto, uma função primordial no aumento da produção leiteira. De fato, o principal efeito da somatotropina é mudar a disponibilidade/divisão de nutrientes absorvidos e armazenados.

QUADRO 50.1 Efeitos biológicos da somatotropina em diversos tecidos de vacas em lactação.

Tecido	Processo fisiológico
Tecido mamário (úbere)	↑ Produção de leite
	↑ Captação de nutrientes utilizados para a produção de leite
	↑ Atividade de células com atividade secretora
	↑ Fluxo sanguíneo consistente com o aumento da produção leiteira
Tecido adiposo	↑ Lipólise basal se o animal estiver em balanço energético negativo
	↓ Síntese de lipídios se o animal estiver em balanço energético positivo
	↓ Oxidação e captação da glicose
	↓ Ação da insulina no metabolismo da glicose
	↓ Metabolismo da glicose induzida pela insulina
	↑ Quantidade de mRNA de IGF-I
Fígado	↑ Glicose
	↓ Inibe a gliconeogênese induzida pela insulina
Intestino	↑ Absorção de cálcio e fósforo fundamentais para a produção leiteira

Efeitos sistêmicos	↑ Habilidade da 1,25-vitamina D_3 em estimular a ligação cálcio/proteína
	↑ Ligação cálcio/proteína
	↑ Circulação de IGF-I e de IGFBP
	↑ Batimentos cardíacos consistente com o aumento da produção de leite

Efeitos no metabolismo de carboidratos

A somatotropina tem numerosos efeitos no metabolismo de carboidratos. Este fato é de particular importância quando se consideram vacas em lactação, pois sabe-se que a glicose é quase exclusivamente obtida a partir da gliconeogênese e que 60 a 80% do *turnover* da glicose são usados para a síntese de leite.

O tratamento de vacas em lactação com rbST reduz os níveis de oxidação da glicose, resultando este fato em maior quantidade de glicose disponível. Sabe-se que esta adaptação na produção de glicose pelas vacas tratadas é quantitativamente igual àquela quantidade de glicose extra necessária para que ocorra o aumento da produção leiteira. De fato, a redução da resposta hepática à insulina em vacas tratadas com bST possibilita ao fígado manter o aumento da taxa de gliconeogênese, fator crítico para suportar o aumento da produção leiteira. Em contraste, o tratamento com bST não tem qualquer efeito na concentração de glicogênio hepático em vacas em lactação que apresentam balanço energético positivo. Entretanto, em vacas em que ocorre um balanço energético negativo, a bST induz um pequeno decréscimo nos níveis de glicogênio hepático. Neste sentido, ressalte-se que as reservas de glicogênio hepático são insuficientes para sustentar o requerimento de glicose em vacas lactantes, em especial naquelas de elevada produção leiteira.

Efeitos no metabolismo da glândula mamária

O tratamento com somatotropina aumenta a captação e a utilização de nutrientes para a produção de leite. De fato, manter altos níveis de produção leiteira requer um grande suporte nutricional. Neste sentido, pode-se pensar que o aumento da produção leiteira em animais suplementados com rbST seja consequência dos efeitos da somatotropina em tecidos (não mamários) que tornam possível um enorme fornecimento de nutrientes para a glândula mamária. Entretanto, já foi demonstrado que o aumento da disponibilidade de nutrientes por si só não mimetiza o efeito da somatotropina na *performance* leiteira. Assim, conforme já salientado, a somatotropina está envolvida no controle de uma série de eventos relacionados ao fornecimento nutricional e à sua utilização pelo úbere para a produção de leite. Neste sentido, sabe-se que a somatotropina coordena diversos fatores, como, por exemplo, o aumento do débito cardíaco e aumento do fluxo sanguíneo na glândula mamária, associando-se estes fatos, paralelamente, a um aumento da produção leiteira.

O mecanismo pelo qual a somatotropina interfere na função da glândula mamária ainda não está totalmente definido; no entanto, parece ocorrer de maneira indireta, envolvendo o sistema IGF-I. Como acontece em animais não lactantes, a administração de bST exógena aumenta as concentrações circulantes de IGF-I e de IGF-I ligado às proteínas. Sabe-se que o aumento das concentrações circulantes ou ligadas a proteínas de IGF-I é diretamente proporcional ao aumento na produção leiteira. Não é de se estranhar, portanto, que no tecido mamário, especialmente de bovinos, exista grande concentração de receptores tipos I e II para IGF-I; o que não ocorre para a somatotropina. Neste sentido, mostrou-se que a infusão arterial de IGF-I aumenta em muito a produção leiteira, fato que é consistente com as observações de que IGF-I aumenta o fluxo sanguíneo na glândula mamária, o que parece ser mediado pela produção e liberação de óxido nítrico.

Para entender melhor o mecanismo de ação da somatotropina, é necessário conhecer um pouco mais sobre a fisiologia da produção leiteira. Entretanto, uma abordagem detalhada da fisiologia da lactação vai além do que se propõe este capítulo; portanto, além da leitura da próxima seção, recomenda-se a leitura de literatura especializada.

FISIOLOGIA DA LACTAÇÃO

A fisiologia da lactação inclui o desenvolvimento da glândula mamária, desde o período fetal até a idade adulta dos animais, passando pelo desenvolvimento durante a prenhez e o aparecimento da lactação propriamente dita, com as adaptações metabólicas e comportamentais.

A ocorrência da lactação é acompanhada pelo aumento do volume sanguíneo, dos batimentos cardíacos, do fluxo sanguíneo para o tecido mamário e para o sistema gastrintestinal e fígado, fatos que aumentam o fornecimento, para o úbere, dos nutrientes e hormônios necessários para a síntese de leite. O consumo de alimentos pelos animais e a absorção e distribuição dos nutrientes para a glândula mamária são parcialmente regulados por hormônios, dentre eles, pela somatotropina; de igual forma, regula-se a disponibilização de nutrientes dos estoques corpóreos para o úbere.

Devido à seleção genética e aos cruzamentos, animais com aptidão leiteira produzem nos dias atuais muito mais leite do que aquele necessário para a sua prole. Apesar deste aumento da produção leiteira, a composição de leite permanece praticamente inalterada quando comparada ao leite de animais não selecionados para este aumento de produção, o que significa que a demanda metabólica dos animais lactantes selecionados aumentou.

Sabe-se que a produção de leite é controlada pelos hormônios lactogênicos – prolactina e GH (*growth hormone* – entre eles, pela somatotropina) – durante a lactogênese e a galactopoese. Embora o GH pareça ter um papel maior do que o da prolactina durante a galactopoese em ruminantes, ambos são essenciais para a transição da glândula mamária da fase proliferativa para a de lactante. Neste sentido, sabe-se que ação da prolactina na glândula mamária ocorre direta e indiretamente, sendo mediada por fatores epiteliais mamários, além de ativar diversos fatores de transcrição genética, enquanto o GH atua diretamente ou indiretamente pela produção de IGF-I local ou no fígado (como a somatotropina).

O aumento do fluxo sanguíneo que chega ao úbere é essencial para a produção leiteira, pois todos os precursores necessários para a síntese de leite dependem do mesmo. De fato, o aumento do fluxo sanguíneo para a glândula mamária diminui após o pico da lactação, isto é, no momento em que começa a declinar a curva da lactação. Alguns trabalhos mostraram que os mesmos hormônios que estimulam o crescimento do parênquima do úbere, como, por exemplo, os hormônios metabólicos e sexuais e os fatores de crescimento, também estimulam o desenvolvimento dos vasos do úbere. Neste sentido, sabe-se também que muitas substâncias vasoativas afetam o fluxo sanguíneo da glândula mamária, como os agentes vasoconstritores (epinefrina, norepinefrina, angiotensina II e vasopressina) e vasodilatadores (óxido nítrico).

Os hormônios também controlam a persistência da lactação. Assim, mostrou-se que existe uma relação positiva entre a concentração de GH no plasma e a produção leiteira bovina. Além disto, GH exógenos, como, por exemplo, a rbST, podem não apenas aumentar a produção leiteira em 6 a 30% como também a sua persistência no tempo.

USO NA PRODUÇÃO ANIMAL

Conforme já salientado, com o advento da tecnologia de DNA recombinante foi possível produzir somatotropina em escala industrial para uso em Medicina Veterinária com o objetivo de aumentar a produção leiteira.

A somatotropina bovina recombinante (rbST) foi liberada para uso nos EUA em 1993; entretanto, o início de sua comercialização ocorreu apenas em 1994. A partir desse momento, ela começou a ser comercializada e usada em diversos outros países, entre eles o Brasil. Os fabricantes preconizam a aplicação de 1 seringa contendo 500 mg de rbST, a cada 14 dias, pela via subcutânea, preferencialmente na fossa isquiorretal, alternando-se sempre o lado da injeção. Diversos trabalhos ressaltam que esta é a dose que incrementa a produção leiteira sem prejuízo para a saúde do animal. Em um estudo realizado no Brasil, verificou-se que a administração de 250 mg de rbST a cada 14 dias, por um período de 84 dias, não modificou os parâmetros hematológicos (hematócrito, eritrócitos, hemoglobina, leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e monócitos) e bioquímicos (glicose, insulina, IGF-I, triglicerídeos, colesterol total e ureia) de forma a justificar a utilização da somatotropina bovina recombinante nesta concentração (metade da dose recomendada). Ressalta-se que durante o uso da rbST, bem como de qualquer outro produto de uso veterinário, devem-se sempre considerar as boas práticas clínicas e de uso de medicamentos para evitar prejuízos econômicos e práticas que comprometam a saúde dos animais e dos seres humanos que consomem produtos de origem animal.

Efeitos na produção leiteira

Uma dose de 500 mg de rbST/14 dias equivale à liberação de 35,7 mg/dia da substância, segundo diversos autores (estudos realizados entre 1984 e 1998 – metanálise), e leva a um aumento da produção leiteira como relatado em vacas Holsteins primíparas e multíparas da ordem de 3 e 4,3 kg de leite por dia, respectivamente. Deve-se ressaltar que os animais do grupo-controle destes estudos (aqueles que não foram suplementados com rbST) tinham média de 26,6 e 27,9 kg/dia, respectivamente. Portanto, a porcentagem de aumento da produção leiteira foi de 11,3% para as vacas primíparas e 15,6% para as multíparas (Quadro 50.2). Importante lembrar que os animais tratados estavam em ótimas condições nutricionais e sanitárias, estando livres de doenças.

Efeitos na composição do leite

Diversos foram os estudos produzidos para verificar os efeitos do tratamento com rbST na composição do leite. Neste sentido, parece que a suplementação de animais com rbST aumenta um pouco a porcentagem de gordura e de proteínas do leite de vacas multíparas, o que parece não representar fator de grandes consequências para a indústria de laticínios.

EFEITOS NA SAÚDE ANIMAL

A saúde dos animais tratados com rbST foi exaustivamente avaliada, considerando-se diversos parâmetros, como, por exemplo: ingestão de matéria seca, condição corpórea, saúde do úbere (mastites clínica e subclínica), reprodução (incidência de cistos ovarianos, número de serviços requeridos por concepção, média da duração – tempo – que a vaca leva do nascimento do bezerro até a próxima concepção – dias em aberto, incidência de múltiplos nascimentos e avaliação do risco de a vaca não emprenhar) e saúde dos cascos (laminites). O Quadro 50.3 resume alguns dos efeitos do tratamento com rbST sobre a saúde de animais com aptidão leiteira.

Efeitos na ingestão de matéria seca

Foram analisados os efeitos da rbST sob diversos fatores nutricionais, dentre os quais, ingestão de matéria seca e eficiência alimentar. Entretanto, serão abordados aqui apenas os efeitos na ingestão de matéria seca em animais suplementados com rbST, pois os testes disponíveis na literatura sobre eficiência alimentar são muito variáveis, não sendo possível chegar a uma conclusão definitiva.

A ingestão de matéria seca por animais suplementados com rbST aumenta em média 1,5 kg/dia, e este aumento pode persistir até o início da lactação subsequente, mesmo se animal não estiver sendo mais suplementado com rbST (ver Quadro 50.3).

Efeitos na condição corpórea

Para avaliação da condição corpórea do gado, utiliza-se normalmente uma escala de escores que varia de 1 a 5.O tratamento com rbST por mais de 200 dias induziu redução da massa corpórea. De fato, trabalhos demonstraram que, apesar do aumento da ingestão de matéria seca associado com o tratamento e o uso de altos níveis de gerenciamento nutricional, vacas tratadas com rbST entraram na lactação subsequente com massa corpórea menor, quando comparadas com animais não tratados. Neste sentido, o aumento da ingestão de matéria seca parece não ser suficiente para compensar o incremento da energia necessária para o aumento da produção de leite, consumindo-se energia do organismo dos animais. De fato, conforme já salientado, o efeito da somatotropina está intimamente relacionado com o aumento da mobilização das reservas corpóreas; portanto, o estado de condição corpórea antes do início do tratamento com somatotropina é fundamental para a obtenção do efeito que se busca sobre a produção leiteira.

QUADRO 50.2 Produção leiteira em vacas Holteins primíparas e multíparas suplementadas com 500 mg de rbST durante a lactação.*

Vacas Holteins	↑ na produção leiteira (kg/dia)	Percentual de aumento**

Primíparas	3	11,3
Multíparas	4,3	15,6

*Dados retirados de Dohoo *et al*., 2003a. **Comparados a animais que não receberam a rbST.

QUADRO 50.3 Efeitos relatados para a rbST sobre a saúde de bovinos com aptidão leiteira.*

Parâmetros		Efeito
Ingestão de matéria seca		↑ em 1,5 kg/dia
Condição corpórea		↓
Mastite	Clínica	↑ frequência em 25%
	Subclínica	–
	Cistos ovarianos	–
	Nº de serviços/concepção	–
	Dias em aberto	↑ 5 dias
Reprodução	Múltiplos nascimentos	–
	Risco de não emprenhar**	↓ 40%
	Risco de aborto	–
	Tamanho (dias) da gestação	–
	Retenção de placenta	–
Sinais clínicos de laminite		↑ em 50%

*Dados retirados de Dohoo *et al*., 2003b. **Vacas não prenhes tratadas com rbST.

Efeitos na reprodução

As avaliações dos efeitos de um medicamento na reprodução de bovinos normalmente baseiam-se em alguns parâmetros, como: incidência de cistos ovarianos, número de serviços requeridos por concepção, média da duração (tempo) decorrida entre o nascimento do bezerro e a próxima concepção (dias em aberto), incidência de múltiplos nascimentos e avaliação do risco de a vaca não emprenhar. Subsequentemente, 3 parâmetros refletem o estado da vaca durante seu período de gestação e logo após o parto, o que inclui: risco de aborto ou de perda fetal, duração da gestação e incidência de retenção da placenta.

Neste sentido, o uso de rbST parece não aumentar a incidência de cistos ovarianos ou o número de serviços requeridos para a concepção; entretanto, aumentou em até 5 dias o tempo decorrido entre o nascimento do bezerro e a subsequente lactação. Sabe-se, também, que o uso de rbST em vacas não prenhes aumenta em 40% o risco de a vaca não emprenhar. Quanto aos outros parâmetros avaliados, não existe qualquer evidência científica consistente de que o uso de rbST interfira com o período da gestação, com o risco de retenção de placenta ou com o risco de aborto ou de perda fetal.

Efeitos na saúde do úbere

Os efeitos da rbST na saúde do úbere são normalmente divididos em: efeitos sobre a frequência de mastites clínicas e efeitos sobre a mastite subclínica, a qual é normalmente mensurada pela contagem de células

somáticas e/ou prevalência de infecções intramamárias.

As evidências disponíveis sugerem que o tratamento com rbST aumenta a frequência de mastite clínica em aproximadamente 25% durante o período de tratamento. Neste sentido, discute-se na literatura se o aumento da frequência de mastite clínica associada com a rbST é devido ao efeito indireto do aumento da produção leiteira ou se existe uma ação direta associada ao uso do produto. Em sua última avaliação realizada em 2014, os membros do Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) do *Codex alimentarius* da FAO/OMS concluíram pela ausência de correlação entre o uso de rbST e incidência de mastite. De fato, considerando-se vacas não tratadas que apresentavam produção leiteira semelhante àquelas que receberam rbST, não se verificaram diferenças estatísticas significativas entre os índices de mastite. Entretanto, argumenta-se que mesmo considerando-se o aumento da produção leiteira como sendo o fator desencadeante, a mastite clínica ainda representaria um efeito, ainda que indireto, da administração da rbST. Embora o assunto permaneça polêmico, é bom lembrar que se aceita, geralmente, a existência de uma correlação entre perfil genético de produção leiteira e o risco de mastite (maior é o risco com o aumento da produção), no entanto, ainda não se determinou a magnitude deste efeito.

Questiona-se, assim, se o uso de rbST aumentaria a utilização de antimicrobianos para o tratamento destas mastites e, neste caso, se o fato resultaria em aumento de resíduos destes antimicrobianos no leite ou de resistência bacteriana. Estas questões serão abordadas a seguir.

SEGURANÇA PARA O CONSUMIDOR: ANÁLISE DE RISCO

Conforme salientado, a somatotropina é espécie-específica e aproximadamente 90% da somatotropina presente no leite de animais tratados é degradada durante o processo de pasteurização; entretanto, mesmo quando ingerida, ela é digerida pelos seres humanos como qualquer outra proteína. Portanto, a somatotropina bovina parece não causar nenhum efeito, seja desejável ou indesejável, nos seres humanos. Neste sentido, os quatro análogos de somatotropina bovina, somagrebove, sometribove, somavubove e somidobove (apenas dois destes são registrados para uso veterinário no mundo: sometribove e somavubove) que são obtidos por técnica de DNA recombinante (*bovine recombinant somatotropins* – rbSTs) foram analisados pelo JECFA do *Codex alimentarius* em suas 48ª, 50ª e 78ª reuniões. O Comitê concluiu que o emprego deste fármaco, se feito de acordo com as boas práticas de uso de medicamentos veterinários em animais de produção, é isento de riscos para a saúde dos consumidores; portanto, não há necessidade de se fixar um valor de IDA (ingestão diária aceitável) para o mesmo. Esta conclusão foi baseada no fato de não serem as rbSTs, assim como o fator de crescimento semelhante à insulina I (*insulin-like growth factor-I* – IGF-I), absorvidos pela via oral; levou-se, ainda, em consideração o fato de serem os resíduos destes compostos não tóxicos, mesmo após ingestão de doses grandes, o que resultou em margens de segurança extremamente elevadas para os consumidores de produtos lácteos advindos de animais tratados com rbST. Assim, as entidades que regulamentam o uso de medicamentos veterinários, em outros países, entre eles o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA – Brasil), não estabeleceram período de carência para os produtos de origem animal tratados com a rbST.

No que diz respeito ao aumento de resistência bacteriana, não se encontrou na literatura científica qualquer trabalho que apontasse para a existência de uma correlação positiva entre uso de rbST e aumento de resistência de bactérias aos antimicrobianos. A ligação surgiu em função da possibilidade de a rbST aumentar a incidência de mastite e, em consequência, do uso terapêutico de antimicrobianos para tratálas. Neste caso, o aumento do uso de antimicrobianos seria o fator responsável pelo aumento de bactérias resistentes aos mesmos. Por certo que a hipótese existe; mas seria decorrência de erros de manejo quanto ao uso prudente de antimicrobianos. Mais que isto, se ocorresse, seria consequência da maior produção leiteira e não de efeitos da rbST. Estas razões levaram o comitê do JECFA a descartar esta ocorrência.

Nas 50ª e 78ª reuniões do JECFA do *Codex alimentarius*, alguns fatos foram em especial analisados e reavaliados, respectivamente, em maior profundidade por serem eles tidos, frequentemente, como estando associados ao uso destes produtos. Foram eles: (1) aumento de descarte de leite por presença de resíduos de antibióticos; (2) resíduos de bST e de IGF-I em tecidos de animais tratados; (3) resíduos de rbST e de IGF-I no leite de animais tratados; (4) possíveis efeitos das somatotropinas bovinas na expressão de retrovírus; (5) possíveis efeitos das somatotropinas sobre proteínas priônicas; e (6) relação entre IGF-I no leite de vacas

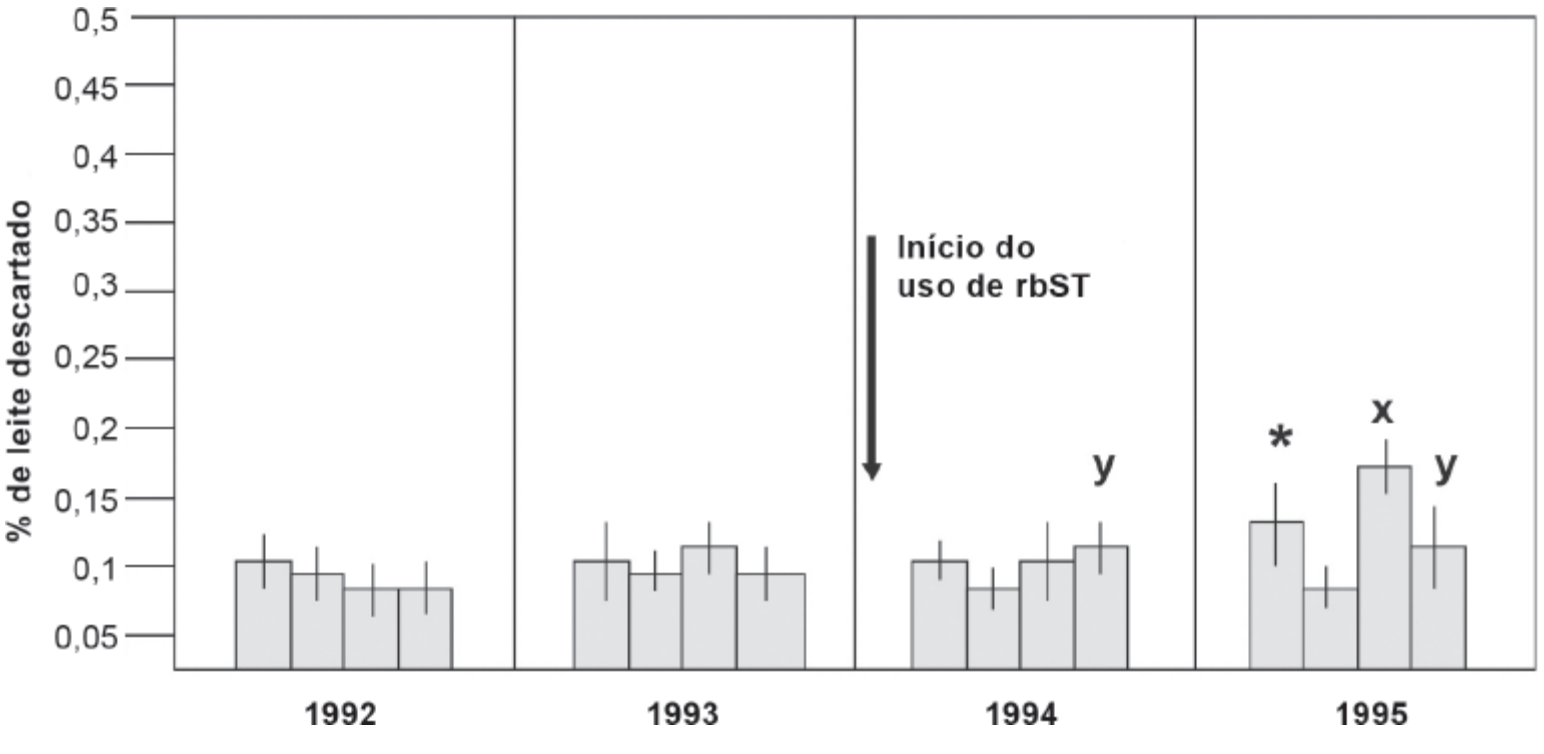
tratadas com rbSTs e incidência de diabetes melito tipo 1 em crianças. Pela relevância que têm estes fatos, serão aqui discutidos.

Aumento de descarte de leite em virtude de resíduos de antimicrobianos

O Comitê do *Codex alimentarius* considerou detalhadamente os resultados existentes na literatura sobre este assunto, assim como aqueles provenientes de um programa feito nos EUA para monitorar uma possível relação entre o uso do sometribove em vacas leiteiras e o aumento do descarte de leite em decorrência da presença de resíduos de antibióticos acima dos limites permitidos. Para isto, comparou a porcentagem de descarte de leite por presença de resíduos de antibióticos antes da introdução da rbST (1992/1993) com aquela observada após a introdução desta medicação (1994/1995). Como se pode observar na Figura 50.1, não houve qualquer alteração significativa deste percentual. De fato, a média percentual de descarte por presença de resíduos de antibióticos foi de 0,06% em 1992 e 1993 e 0,07% em 1994. Em 1995 este valor aumentou para 0,09%, um valor ainda não diferente estatisticamente daquele obtido antes da introdução do tratamento; informou-se, no entanto, que este maior percentual encontrado estava relacionado a um aumento de sensibilidade dos padrões analíticos usados nos EUA para o *screening* da presença de antibióticos no leite. Concluiu-se, pois, que o uso de rbST não resulta em um aumento do risco de consumo, pelo ser humano, de resíduos de antibióticos no leite.

Resíduos de bST e de IGF-I em tecidos de animais tratados

As concentrações de somatotropina bovina (bST) e de IGF-I foram medidas em tecidos de bovinos que haviam sido tratados com a dose recomendada de uma rbST, o somavubove; foram considerados dois experimentos. No primeiro deles, 3 grupos de 12 vacas (450 kg) foram tratadas por 20 semanas com veículo ou com 250 ou 500 mg de rbST, 1 vez/semana com 2 semanas de intervalo. Os animais dos grupos-controle e tratados com a maior dose de rbST foram subdivididos em dois subgrupos que receberam uma dieta com baixo ou alto valor calórico, respectivamente. Duas semanas após o final dos tratamentos os animais foram abatidos, sendo retiradas amostras de tecidos (músculo, fígado, rins e gordura) para análise de resíduos de bST (somatotropina bovina) e de IGF-I por radioimunoensaio. No segundo experimento foram usados quatro grupos de vacas que foram tratadas como segue: um grupo-controle (veículo), e três grupos experimentais tratados por via subcutânea (SC) com uma formulação de liberação lenta de rbST nas doses de 0,42 mg/kg (0,03 mg/kg/dia), 0,84 mg/kg (0,06 mg/kg/dia) e 1,26 mg/kg (0,09 mg/kg/dia). Os tratamentos foram feitos a cada 2 semanas por 24 semanas. Da mesma forma que para o primeiro experimento, os animais foram abatidos 2 semanas após o término dos experimentos, sendo deles retiradas amostras de tecidos (músculo, fígado, rins e gordura) para análise de resíduos de rbST e de IGF-I por radioimunoensaio.



■ **Figura 50.1** Porcentagem de leite descartado em virtude de níveis não permitidos de antibióticos nos EUA antes (1992/1993) e depois (1994/1995) da introdução do uso de recombinantes de somatotropina bovina (rbST). Os dados representam os quatro trimestres de cada ano. x: significativamente diferente ($p < 0,05$) do período correspondente de 1993; y: significativamente diferente ($p < 0,05$) do período correspondente de 1992. *Significativamente diferente ($p < 0,05$) dos períodos correspondentes de todos os anos.

O limite de detecção da metodologia de radioimunoensaio usado foi de 0,17 ng/g de rbST e 0,61 ng/g de IGF-I. O coeficiente de variação dos dois ensaios foi de 6% ou menos e as recuperações para músculo, fígado, rins e gordura foram de 64% para rbST e 84% para IGF-I. O Quadro 50.4 resume alguns dos dados obtidos. Os dados nele apresentados levaram os autores a concluir que não se encontraram resíduos significativamente maiores de bST e de IGF-I em tecidos provenientes dos animais tratados, conforme medido 2 semanas após o uso de doses de rbST até quatro vezes maiores que aquelas recomendadas para aumento da produção de leite em vacas.

Resíduos de bST e de IGF-I no leite de animais tratados

O IGF-I é um constituinte normal do leite de bovinos. A concentração desta substância no leite varia de acordo com o estado nutricional, a idade e o perfil no momento de lactação das vacas. Assim, observou-se que as concentrações de IGF-I podem variar de 1 a 30 ng/mℓ durante um ciclo de lactação, sendo os maiores níveis medidos no colostro e declinando no leite a partir daí. De acordo com alguns autores, fêmeas multíparas têm maiores níveis de IGF-I que primíparas. Neste sentido, o leite de vacas não tratadas com rbSTs contém 1 a 9 ng/mℓ de IGF-I. Por outro lado, vários trabalhos têm mostrado que as concentrações de IGF-I no leite variaram de 1 a 13 ng/mℓ após tratamento com rbSTs; este valor pode, pois, ser 25 a 70% maior que aquele observado no leite de animais não tratados. O Quadro 50.5 mostra os resultados de um experimento conduzido nos EUA com amostras de leite coletadas de 125 vacas tratadas (leite marcado) ou não (leite não marcado) com uma formulação de rbST. De sua análise depreende-se que o uso de rbST não contribuiu para aumento efetivo dos níveis de IGF-I no leite.

QUADRO 50.4 Quantidade de resíduos (ng/g) de somatotropina bovina (bST) e de fator de crescimento semelhante à insulina (*insulin-like growth factor-I* – IGF-I) presente em tecidos de animais tratados com uma forma recombinante de somatotropina bovina (rbST).*

Primeiro experimento		Controle		Dose menor**		Dose maior#	
Tecido	n	bST	IGF-I	bST	IGF-I	bST	IGF-I
Músculo	12	1,9 ± 1,8	88 ± 21	1,5 ± 1,6	130 ± 25	3,3 ± 2,2	110 ± 32

Segundo experimento		Controle		Dose menor**		Dose média***		Dose maior#	
Tecido	n	bST	IGF-I	bST	IGF-I	bST	IGF-I	bST	IGF-I
Músculo	5	3,4 ± 1	45 ± 6	4,9 ± 1	35 ± 15	3,8 ± 2	40 ± 5	1,5 ± 0,8	55 ± 19
Gordura	4	5,1 ± 1	210 ± 85	9,3 ± 5	200 ± 65	4,8 ± 2	200 ± 53	11 ± 12	340 ± 99
Fígado	4	5,2 ± 1	350 ± 23	3,6 ± 2	390 ± 87	5,4 ± 1	380 ± 99	4,6 ± 2	290 ± 88
Rins	4	3,6 ± 1	910 ± 99	4,5 ± 2	1000 ± 9	4,5 ± 2	820 ± 79	3,9 ± 1	980 ± 98

*Modificada de FAO/OMS (1998). **0,03 mg/kg/dia; ***0,06 mg/kg/dia. #0,09 mg/kg/dia. Os dados apresentam a média ± desvio padrão.

QUADRO 50.5 Concentrações de fator de crescimento semelhante à insulina (*insulin-like growth factor-I* – IGF-I) em leite de bovinos provenientes de fazendas em que se usou ou não tratamento com uma forma recombinante de somatotropina bovina (rbST).*

	IGF-I (ng/mℓ)	
	Tratados	Não tratados
Média	4,3 ± 0,09	4,5 ± 0,12
Log	1,47 ± 0,044	1,55 ± 0,31 (P < 0,1769)
Antilog com 95% de intervalo de confiança	4,4 (4 a 4,7)	4,7 (4,4 a 5)

*Modificada de FAO/OMS (1998).

No momento em que fez a análise dos dados de IGF-I no leite dos animais tratados ou não com rbST, o JECFA verificou que a maior fonte de variação dos mesmos era o tipo de reagente usado para a extração. De fato, a extração de IGF-I em meio etanólico ácido produzia resultados diferentes daqueles observados após a extração feita por filtração em gel, muito provavelmente porque este último método possibilitava a separação do hormônio de uma proteína presente no leite que, por ligar-se ao IGF-I, interferia com a leitura feita por radioimunoensaio. Estes dados mostram que as interpretações do risco relativo à ingestão de IGF-I no leite de vacas tratadas com rbSTs devem ser feitas cuidadosamente, considerando-se principalmente a validação da metodologia usada para extração da mesma.

Neste sentido, há que se recordar que muitos dos efeitos fisiológicos das rbSTs são mediados pelo IGF-I bovino que é estruturalmente semelhante ao IGF-I humano. Deve-se notar, também, que o IGF-I é endogenamente sintetizado pelo ser humano e pelos animais, sendo secretado principalmente pelo fígado, mas também pela saliva, pelo leite e pelo pâncreas. Trabalhos experimentais conduzidos com ratos mostraram que o IGF-I, administrado por via oral até a dose de 2 mg/kg/dia, não produziu qualquer efeito, uma vez que foi totalmente degradado pelas enzimas do sistema digestório. Neste sentido, não se detectaram níveis de atividade de IGF-I nas porções anteriores do sistema digestório dos animais.

Muita preocupação tem sido expressa com relação à presença de IGF-I no leite e o uso indiscriminado de rbSTs em vacas em lactação; normalmente alega-se que o uso deste produto aumentaria as concentrações de IGF-I no leite das vacas que, sobrevivendo aos processos digestivos que ocorrem no sistema gastrintestinal (TGI) humano, afetariam a saúde dos consumidores. Neste sentido, uma avaliação de risco que se faça sobre este assunto deve levar em consideração não apenas as variações fisiológicas existentes nos níveis de IGF-I no leite de vacas não tratadas como também as concentrações deste hormônio no leite materno, nas secreções gastrintestinais e no soro humano.

Mostrou-se, neste sentido, que as concentrações de IGF-I no leite materno variam de 8 a 28 ng/mℓ no colostro e de 5 a 10 ng/mℓ no leite pós-colostro; estes dados mostram que os recém-nascidos estão, normalmente, expostos a concentrações de IGF-I maiores ou iguais àquelas encontradas no leite de vacas tratadas ou não com rbST. De fato, assumindo um consumo de 1,5 ℓ de leite por uma criança/dia, a maior quantidade de IGF-I ingerida de um leite tratado com rbST e que apresente 6,0 ng/mℓ desta substância será 9.000 ng/dia. A quantidade ingerida de IGF-I proveniente do leite de animais não tratados (4,0 ng/mℓ) seria, neste sentido, de 6.000 ng/dia; o tratamento dos animais com rbST produziria, então, um aumento de 3.000 ng/dia. Esta seria, pois, a quantidade de IGF-I adicionada àquela normalmente produzida pelo ser humano e presente no TGI do mesmo. O Quadro 50.6 mostra as quantidades de IGF-I presentes em secreções do TGI humano; de sua leitura depreende-se que a quantidade de IGF-I proveniente do leite de vacas tratadas seria 42 vezes menor (2,3%) daquela presente nas secreções normais do TGI (383.000/9.000). A quantidade adicional de 3.000 ng/dia relativa a leite proveniente de animais tratados representaria, neste sentido, 0,78% daquela do TGI.

Aventou-se a possibilidade de que a IGF-I proveniente do leite poderia escapar da digestão por proteases presentes no TGI e, desta forma, permanecer com atividade no intestino ou até mesmo ser absorvida como um peptídio intacto pelo intestino. Neste sentido, mostrou-se que a caseína do leite poderia exercer algum grau de proteção contra a degradação de IGF-I no TGI. De fato, a absorção de uma dose elevada de IGF-I marcado

radioativamente e administrado pela via oral a ratos possibilitou recuperação de radioatividade no soro de 9,3%, subindo este valor para 67% na presença de 10 mg/kg de caseína na dieta. Embora estes resultados não tenham sido reproduzidos para outras espécies de animais, mesmo tendo-se testado animais lactentes como suínos, bovinos, coelhos etc., buscou-se compará-las com aquelas normalmente presentes no plasma de seres humanos e especificadas no Quadro 50.7. A análise dos dados deste quadro permite observar que os valores de IGF-I são menores em crianças de 0 a 2 anos de idade, aumentando rapidamente para alcançar os maiores níveis na puberdade. Assumindo um volume sanguíneo de 5% do peso corporal, os níveis de IGF-I no soro podem ser estimados como sendo de 50.000 ng para uma criança de 15 anos, 714.000 ng para um adulto de 60 kg, e de 1.220.000 ng para um adolescente de 50 kg. Estas quantidades devem ser comparadas com os 9.000 ng presentes em 1,5 ℓ de leite proveniente de animais tratados com rbST. Assim, tomando-se estes números como referência, lembrando-se que apenas 3.000 ng de IGF-I podem ser atribuídos ao tratamento e considerando-se o fato de ser muito pequena a quantidade desta substância absorvida pelo ser humano após administração oral, pode-se dizer, como concluído pelo JECFA do *Codex alimentarius*, que a quantidade adicional de IGF-I presente no leite de vacas tratadas com rbST é muito pequena e, portanto, incapaz de produzir qualquer dano ao consumidor.

QUADRO 50.6 Concentrações de fator de crescimento semelhante à insulina (*insulin-like growth factor-I* – IGF-I) nas secreções do sistema gastrintestinal humano.*

Secreção	Volume (mℓ/dia)	Concentração média (ng/mℓ)	Total de IGF-I secretada (ng)
Jejunal	1.500	184,5	276.750
Pancreática	1.500	27	40.500
Gástrica	2.000	26,2	52.400
Bile	500	6,8	3.400
Saliva	1.500	6,8	10.200

*Modificada de FAO/OMS (1998).

Neste sentido, o potencial efeito adverso mais grave proposto para o IGF-I está relacionado com o crescimento de tumores, dentre os quais os de cólon, de mama, de pulmões e de ossos. Eventuais efeitos mutagênicos que o IGF-I possa ter poderiam resultar, ainda, em reações proliferativas no intestino. Assim, mostrou-se que a administração oral de IGF-I aumentou a celularidade da mucosa intestinal de ratos *in vivo* e a velocidade de proliferação de criptas intestinais humanas analisadas *in vitro*. Uma vez que receptores para IGF-I podem ser encontrados em todo o TGI, apresentando densidade maior no cólon, e sabendo-se que a incidência de câncer de cólon é maior em indivíduos portadores de acromegalia (que têm maiores concentrações de IGF-I no plasma), muita preocupação tem causado a possível presença de IGF-I no leite de vacas tratadas com rbST. No entanto, embora os efeitos biológicos do IGF-I permitam inferir ser o mesmo capaz de promover o crescimento de tumores, o risco do aparecimento de neoplasias apareceria apenas após uma exposição do ser humano a níveis extremamente elevados de IGF-I. Assim, desde que a quantidade de resíduos de IGF-I presente no leite de vacas tratadas com rbST é muito pequena quando comparada com a produção endógena de IGF-I pelo ser humano, é altamente improvável que a ingestão dos mesmos produza qualquer reação mitogênica, seja ela sistêmica ou local. Esta foi a interpretação do *Codex alimentarius*.

QUADRO 50.7 Concentrações de fator de crescimento semelhante à insulina (*insulin-like growth factor-I* – IGF-I) no plasma humano.*

	Machos		Fêmeas	
Idade	Média	Limites	Média	Limites

0 a 2 anos	42	14 a 98	56	14 a 238
3 a 5 anos	56	59 a 210	84	21 a 322
6 a 10 anos	98	28 a 308	182	56 a 364
Antes da puberdade	126	84 a 192	182	70 a 280
Início da puberdade	210	140 a 240	224	84 a 392
Final da puberdade	364	224 a 462	434	224 a 696
Adultos > 23 anos	112	42 a 266	140	56 a 308

*Modificada de Schaff-Blass *et al.* (1984).

De fato, o *Codex alimentarius,* na 78ª reunião, concluiu que qualquer risco carcinogênico derivado da somatotropina bovina recombinante, por si só, é negligenciável, pois as rbSTs não são absorvidas a partir do TGI, não são bioativas em seres humanos e não causam câncer em ratos e camundongos quando administradas pela via subcutânea.

Possíveis efeitos das somatotropinas bovinas na expressão de retrovírus

Diversos trabalhos têm mostrado que as somatotropinas aumentam a imunidade em muitas espécies animais, incluindo-se a bovina. O efeito mais importante que elas produzem parece estar relacionado com o aumento da resposta imune; neste sentido, ainda são necessários alguns experimentos para definir de maneira mais clara quais as citocinas e os locais de ligação destas citocinas que estariam envolvidos com o efeito imunoestimulante relatado para as somatotropinas. Os resultados encontrados na literatura, no entanto, variaram de acordo com a idade dos animais estudados e com a posologia e o tipo de somatotropina empregada. Embora mais estudos sejam necessários neste campo, dados de alguns laboratórios têm sugerido que o uso de rbSTs aumenta as respostas linfoblastogênicas de linfócitos de vacas pouco tempo antes do parto, um efeito que poderia indicar uma proteção contra a ocorrência de mastites ou de outras doenças durante este período que, sabidamente, está associado a imunodepressão.

No entanto, certa preocupação tem sido externada por alguns pesquisadores no que diz respeito ao efeito imunomodulador apresentado pelas rbSTs, em especial a expressão retroviral em animais, uma vez que este efeito poderia levar ao reaparecimento de formas latentes de retrovírus ou a infecções por lentivírus em ruminantes, com consequente presença destes vírus em células somáticas do leite.

Neste sentido, os lentivírus de ruminantes têm sido considerados importantes em função de quatro fatos. Primeiro porque eles podem causar doenças em pessoas que os ingiram pelo leite; segundo porque o uso de rbST poderia aumentar a prevalência destes vírus em ruminantes, passando destes para o ser humano através do leite. Terceiro porque a presença de resíduos de rbST ou de maiores níveis de IGF-I no leite poderia afetar a expressão de retrovírus de interesse para o ser humano como, por exemplo, HIV-1 e HIV-2. Finalmente, e em quarto lugar, porque a gravidade e a cinética da expressão de enfermidades causadas por estes vírus em animais poderia aumentar.

É relevante ressaltar, neste momento, que tanto o lentivírus como o retrovírus replicam-se apenas em células do sistema imune e que a árvore filogenética dos lentivírus inclui a subfamília do vírus da imunodeficiência bovina (também chamado vírus da leucemia bovina ou BLV) e a subfamília dos vírus HIV-1 e HIV-2 causadores da imunodeficiência adquirida humana, a AIDS. Mostrou-se que o BLV difere bastante das formas de HIV e, também que este vírus não infecta células imunes humanas *in vivo*; no entanto, há que se ressaltar que foi observado em um experimento que o BLV afetou células imunes humanas *in vitro,* muito especialmente quando estas células apresentam seus processos normais de defesa diminuídos. Por outro lado, e de grande importância, mostrou-se que a pasteurização do leite a 60°C inativa todas as formas de lentivírus em, no máximo, 30 s.

Neste contexto, dados de um experimento interessante conduzido dentro desta linha de raciocínio revelaram que pacientes aidéticos tratados por 6 semanas com recombinante humano de somatotropina ou com IGF-I não apresentaram alterações quer na titulação de vírus em células mononucleares quer nas contagens de CD3, CD4 ou CD8 no sangue periférico ou nas concentrações antigênicas de HIV p24 no soro. Finalmente, diversos estudos apontaram para a inexistência de efeitos da rbST sobre a expressão de HIV em seres humanos que ingeriram leite de vacas tratadas com este produto.

Possíveis efeitos das somatotropinas em proteínas priônicas

Alguns pesquisadores manifestaram sua preocupação no que se refere a um possível aumento do risco de encefalopatia espongiforme bovina (BSE) induzido pelas rbSTs em vacas leiteiras. Poucas evidências suportam esta preocupação e o único trabalho relacionado a este possível efeito apresenta evidências indiretas.

Sabe-se, a este respeito, que o agente da BSE é um príon. O príon (do inglês *proteinaceus infectious particle*) representa um grupo de proteínas capazes de se moldar tridimensionalmente em diferentes tipos de conformação. O príon originário das encefalopatias espongiformes transmissíveis, incluindo aqui o da BSE (PrP^{sc}), é uma isoforma rica em pregueamento beta (conferindo uma conformação aberrante) que pode formar placas amiloides, impossibilitando as sinapses e induzindo a um subtipo de apoptose (*anoikis*) de neurônios. Esta forma anormal se propaga por si mesma, por induzir a sua conformação tridimensional a seu homólogo normal (PrP^{c}), presente na maioria dos tecidos. Desta forma, não é de se estranhar que estes agentes não induzam resposta imunológica e possam infectar diferentes espécies, o que é um risco para a saúde pública.

Neste contexto, mostrou-se *in vitro* que a adição de IGF-I aumentou a produção de mRNA para PrP^{c} em células de feocromocitoma de ratos; este efeito foi dose-dependente, tendo-se caracterizado um aumento de 40% da expressão do mRNA após uma dose de 10 ng/mℓ, valor este que dobrou após a adição de 100 ng/mℓ de IGF-I ao meio. Postulou-se, assim, que um aumento das concentrações de IGF-I no leite de vacas tratadas com rbSTs poderia aumentar a produção de PrP^{sc} e, possivelmente, aumentar a velocidade da progressão da BSE. Entretanto, nenhum estudo foi direcionado até o momento para mostrar que as rbSTs ou o IGF-I aumentem a formação de proteína priônica ou de sua forma patogênica mutante resistente à protease em cérebro de bovinos ou de outros animais. Assim, qualquer ligação direta que se pretenda fazer entre uso de rbSTs e BSE à luz dos atuais conhecimentos científicos deve ser interpretada como sendo altamente especulativa.

Relação entre IGF-I no leite de vaca tratada com rbSTs e incidência de diabetes melito tipo 1 em crianças

Vários estudos epidemiológicos têm mostrado que diversos fatores, como contaminantes químicos ambientais, infecções virais, diminuição no período de amamentação e exposição precoce de crianças ao leite de vaca podem aumentar em até 1,5 vez a incidência de diabetes melito tipo 1, isto é, dependente de insulina. Este tipo de diabetes desenvolve-se como consequência de destruição autoimune das células β produtoras de insulina pelas ilhotas de Langerhans pancreáticas. O mecanismo exato que dispara esta reação autoimune não é conhecido; no entanto, assume-se seja ele geneticamente determinado em indivíduos suscetíveis. Em especial, as evidências epidemiológicas têm apontado que geograficamente existe uma relação temporal entre a alimentação de crianças com leite de vaca e o aparecimento da diabetes. Observou-se também que o não fornecimento de leite de vaca nos primeiros meses de vida protegeu indivíduos geneticamente sensíveis contra diabetes. Estas e outras evidências sorológicas têm apontado que a alteração imune que causa o diabetes em indivíduos geneticamente sensíveis é deflagrada pela exposição a proteínas presentes no leite de vaca. Postulou-se que as proteínas do leite atravessariam mais facilmente a parede intestinal de recém-nascidos, iniciando a resposta imune que reage de forma cruzada com um antígeno presente na superfície das células β. Os possíveis componentes do leite de vaca que desencadeariam esta reação ainda não foram totalmente identificados; no entanto, a caseína não está, provavelmente, envolvida, uma vez que sua presença em substituição às proteínas presentes no leite de vaca fornecido a linhagens de ratos sensíveis a este tipo de diabetes bloqueou completamente o aparecimento da doença. Aumento nas concentrações de imunoglobulina A e de β-lactoglobulina no leite de vaca tem sido associado a aumento de risco desta enfermidade. De qualquer modo, é pouco provável que a exposição de crianças, mesmo que recém-nascidas, a leite de vacas tratadas

com rbSTs aumente o risco para o desenvolvimento deste tipo de diabetes pelas seguintes razões: (1) a composição do leite de vacas tratadas com rbSTs é semelhante àquela do leite de vacas não tratadas, com relação aos componentes considerados relevantes para o aparecimento da doença; (2) o ligeiro aumento dos níveis de IGF-I produzido pelas rbSTs pode ser descartado como agente desencadeador de diabetes, uma vez que o IGF-I humano e bovino são idênticos e porque as concentrações de IGF-I no leite materno são maiores ou no mínimo iguais àquelas presentes no leite de vacas tratadas.

AVALIAÇÃO DO RISCO

Tomando-se como base: as alterações praticamente não significativas nas quantidades de leite descartado após teste para presença de resíduos de antibióticos em animais tratados com rbSTs; as baixas concentrações de rbSTs e de IGF-I presentes como resíduos no leite de vacas tratadas com rbSTs; a degradação do IGF-I no intestino humano e de animais e sua existência abundante nos fluidos gástricos humanos; as quantidades extremamente baixas de IGF-I provenientes do leite de animais tratados que poderiam ser ingeridas pelos consumidores, em comparação com a produção endógena dos mesmos; a ausência de evidências diretas que mostrem um aumento na expressão de retrovíus produzido pelas rbSTs; a ausência de dados que mostrem uma relação entre rbST e BSE; a ausência de alterações significativas na composição do leite de vacas tratadas com rbSTs, alterações estas que pudessem representar um risco adicional para o aparecimento de diabetes melito tipo 1, pode-se concluir, como o fez o JECFA do *Codex alimentarius,* em suas 48ª, 50ª e 78ª reuniões, que o uso de rbSTs em bovinos não representa riscos para a saúde dos consumidores. Desta forma, não há necessidade de fixar valores de IDA ou de LMR (limites máximos de resíduos) para rbSTs em leite e tecidos de bovinos, em especial para somagrebove, sometribove, somavubove e somidobove.

BIBLIOGRAFIA

Annen, E. L.; Collier, R. J.; McGuire, M. A.; Vicini, J. L.; Ballam, J. M.; Lormore, M. J. Effect of modified dry period lengths and bovine somatotropin on yield and composition of milk from dairy cows. *J. Dairy Sci*. v. 87, p. 3746-3761, 2004.

Barbano, D.M.; Lynch, J.M.; Bauman, D.E.; Hartnell, G.F.; Hintz, R.L.; Nemeth, M.A. Effect of a prolonged-release formulation of N-methionyl bovine somatotropin (Sometribove) on milk composition. *J Dairy Sci*. v. 75, p. 1775-1793, 1992.

Bauman, D.E.; Everett, R.W.; Weiland, W.H.; Collier, R.J. Production responses to bovine somatotropin in northeastern dairy herds. *J Dairy Sci*. v. 82, p. 2564-2573, 1999.

Baumgarter, L.E.; Olson, C.; Onuma, M. Effects of pasterurization and heat treatment on bovine leukemia vírus. *J Am Vet Med Assoc.* v. 169, p. 1189-1191, 1976.

Burton, J.L.; McBride, B.W..; Block, E.; Glimm, D.R.; Kenelly, J.J. A review of bovine groth hormone. *Can. J Anim Sci.* v. 74, p. 167-201, 1994.

Capuco, A. V.; Dahl, G. E.; Wood, D. L.; Moallem, U.; Erdman, R. E. Effect of bovine somatotropin and rumen-undegradable protein on mammary growth of prepubertal dairy heifers and subsequent milk production. *J Dairy Sci*. v. 87, p. 3762-3769, 1994.

Chalupa, W.; Vecchiarelli, B.; Galligan, D.T. Responses of dairy cows supplemented with somatotropin during weeks 5 through 43 of lactation. *Journal of Dairy Science*. v. 79, p. 800-812, 1996.

Challacombe, D.N.; Wheeler, E.E. Safwety of milk from cows treated with bovine somatotropin. *Lancet*. v. 344, p. 815-816, 1994.

Cheng, C. J.; Daggett, V. Molecular dynamics simulations capture the misfolding of the bovine prion protein at acidic pH. *Biomolecules*, v. 4, n. 1, p. 181-201, 2014.

Choi, J.; Choi, M.J.; Kim, C.; Há, J.; Hong, A.; Ji, Y.; Chang, B. Th effect of recombinant bovine somatotropin (rbST) administration on residual BST and insulin-like growth factoi I levels in various tisues of cattle. *J Food Hyg Soc Jpn.* v. 38, p. 225-232, 1997.

Codex alimentarius Comission (1997). Report of the twenty-second Session of the Codex alimentarius Comission. Genebra, 23 a 28 Junho de 1997 (Documento da FAO LINORM 97/37, Roma, Food and Agricultural Organization of the United Nations).

Dohoo, I. R.; Leslie, K.; DesCoteaux, L.; Fredeen, A.; Dowling, P.; Preston, A.; Shewfelt W. A meta-analysis review of the

effects of recombinant bovine somatotropin 1. Methodology and effects on production. *The Canadian Journal of Veterinary Research*. v. 67, p. 241-251, 2003a.

Dohoo, I. R.; Leslie, K.; DesCoteaux, L.; Fredeen, A.; Dowling, P.; Preston, A.; Shewfelt W. A meta-analysis review of the effects of recombinant bovine somatotropin 2. Effects on animal health, reproductive performance, and culling. *The Canadian Journal of Veterinary Research*. v. 67, p. 252-264, 2003b.

Eppard, P. J.; Hudson, S.; Cole, W.J. Response of dairy cows to high doses of a sustained-release bovine somatotropin administered during two lactations. 1. Production response. *J Dairy Sci*. v. 74, p. 3807-3821, 1991.

Esteban, E.; Kass, P. H.; Weaver, L. D. Interval from calving to conception in high producing dairy cows treated with recombinant bovine somatotropin. *J Dairy Sci*. v. 77, p. 2549-2561, 1994.

Evans, H.M.; Simpson, M.E. Hormones of the anterior hypophysis. Amer. J. Phisiol., v. 98, p. 511-546, 1931. Apud: Wallis, M. Species specificity and structure-function relationships of growth hormone. p. 3-14. In: Heap, R.B.;Prosser, C.G.; Lamming G.E. eds. Biotechnology in Growth Regulation, London: Butterworths. 1989.

Ezzat, H.; Melmed, S. Are patients with acromegaly an increased risk for neoplasia? *J Clin Endocrinol Metab.* v. 72, p. 245-249, 1991.

FAO/OMS – Monographs Prepared by the Fiftieth Meeting of the Join FAO/WHO Expert Committee on Food Additivies: Rome, 17-26 February 1998. Residues of some veterinary drugs in animals and foods.

Flint, D. J.; Knight, C. H. Interactions of prolactin and growth hormone (GH) in the regulation of mammary gland function and epithelial cell survival. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. v. 2, p. 41-8, 1997.

Gallo L. Effects of recombinant bovine somatotropin on nutritional status and liver function of lactating dairy cows. *J Dairy Sci*. v. 73, p. 3276-3286, 1990.

Gerstein, H.C. Cow's milk exposure and type I diabetes melito. *Diabetes Care*. v. 17, p. 13-19, 1994.

Gulay, M. S.; Hayen, M. J.; Liboni, M.; Belloso, T. I.; Wilcox, C. J.; Head, H. H. Low doses of bovine somatotropin during the transition period and early lactation improves milk yield, efficiency of production, and other physiological responses of holstein cows. *J Dairy Sci*. v. 87, p. 948-960, 2004.

Guller, H.P.; Zapf, J.; Schmid, C.; Froesch, E.R. Insulin-like growth factor I and II in health man. Estimations of half lives and production rates. *Arch Endocrinol.* v. 121, p. 753-758, 1989.

Hansen, W.P.; Otterby, D.E.; Linn, J.G.; Anderson, J.F.; Eggert, R.G. Multifarm use of bovine somatotropin for two consecutive lactations and its effects on lactational performance, health, and reproduction. *J Dairy Sci*. v. 77, p. 94-110, 1994.

Hartnell, G. F.; Franson, S.E.; Bauman, D.E. Evaluation of sometribove in a prolonged-release system in lactating dairy cows – production responses. *J Dairy Sci*. v. 74, p. 2645-2663, 1991.

Hemken, R.W.; Harmon, R.J.; Silvia, W.J.; Tucker, W.B.; Heersche, G.; Eggert, R.G. Effect of dietary energy and previous bovine somatotropin on milk yield, mastitis, and reproduction in dairy cows. *J Dairy Sci*. v. 74, p. 4265-4272, 1991.

Huber, J.T.; Wu, Z.; Fontes, C.; Sullivan, J.L.; Hoffman, R.G.; Hartnell, G.F. Administration of recombinant bovine somatotropin to dairy cows for four consecutive lactations. *J Dairy Sci*. v. 80, p. 2355-2360, 1997.

Hull, K. L.; Harvey, S. Growth hormone: roles in female reproduction. *J Endocrinol*. v. 168, p. 1-23, 1991.

Jenny, B. F.; Grimes, L. W.; Pardue, F.E.; Rock, D.W.; Patterson, D.L. Lactational response of Jersey cows to bovine somatotropin administered daily or in a sustained-release formulation. *J Dairy Sci*. v. 75, p. 3402-3407, 1992.

Jordan, D. C.; Aguilar, A. A.; Olson, J. D.; Bailey, C.; Hartnell, G.F.; Madsen, K.S. Effects of recombinant methionyl bovine somatotropin (sometribove) in high producing cows milked three times daily. *J Dairy Sci*. v. 74, p. 220-226, 1991.

Judge, L. J.; Erskine, R. J.; Bartlett, P. C. Recombinant bovine somatotropin and clínical mastitis: incidence, discarded milk following therapy, and culling. *J Dairy Sci*. v. 80, p. 3212-3218, 1997.

Juskevich, J.C.; Guyer, G.C. Bovine growth hormone: human food safety evaluation. *Science*, v. 249, p. 875-884, 1990.

Kelley, K.W. Growth hormone, lymphocytes and macrophages. *Biochem. Pharmacol.* v. 38, p. 705-713, 1989.

Lamote, I.; Meyer, E.; Massart-Leen, A.M.; Burvenich, C. Sex steroids and growth factors in the regulation of mammary gland proliferation, differentiation, and involution. *Steroids*. v. 69, p. 145-59, 2004.

Lasmézas, C, Deslys, J.P.; Dormont, D. Recombinant human growth hormone and insulin-like growth factor I induce PrP gene expression in PCP12 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. v. 196, p. 1163-1169, 1993.

Leonard, M.; Gallo, G.; Gallo, M.; Block, E. Effects of a 28-day sustained-release formulation of recombinant bovine somatotropin (rbST) administered to cows over two consecutive lactations. *Can J Anim Sci*. v. 70, p. 795-809, 1990.

Macauly, V.M. Insulin-like growth factors and cancer. *Br J Cancer*. v. 65, p. 311-320, 1992.

McClary, D.G.; Green, H.B.; Basson, R.P.; Nickerson, S.C. The effects of a sustained-release recombinant bovine somatotropin (somidobove) on udder health for a full lactation. *J Dairy Sci.* v. 77, p. 2261-2271, 1994.

Morbeck, D. E.; Britt, J. H.; McDaniel, B. T. Relationships among milk yield, metabolism, and reproductive performance of primiparous Holstein cows treated with Somatotropin. *J Dairy Sci*. v. 74, p. 2153-2164, 1991.

National Instituter of Health – NIH conference: Insulin-like growth factors and cancer. *Ann Intern Med*. v. 122, p. 54-59, 1995.

Pell, A. N.; Tsang, D.S.; Howlett, B. A. Effects of a prolonged-release formulation of sometribove (n-methionyl bovine somatotropin) on Jersey cows. *J Dairy Sci*. v. 75, p. 3416-3431, 1992.

Phipps, R.H.; Weller, R.F.; Craven, N.; Peel, C.J. Use of prolonged-release bovine somatotropin for milk production in British Friesian dairy cows. 1. Effect on intake, milk production and feed efficiency in two consecutive lactations of treatment. *J Agric Sci*. v. 115, p. 95-104, 1990.

Prado, I.N.; Nascimento, W.G.; Negrão, J.A.; Rigolon, L.P.; Schiller, S.S.; Sakuno, M.L.D.; Pessini, G.L. Somatotropina bovina recombinante (rBST) nos aspectos hematológicos e metabólitos do sangue de novilhas (1/2 Nelore × 1/2 Red Angus) em confinamento. *R Bras Zootec.* v. 32, p. 465-472, 2003.

Prusiner, S.B. Molecular biology of prion diseases. *Science.* v. 252, p. 1515-1522, 1991.

Rose, M.T.; Obara, Y. The manipulation of milk secretion in lactating dairy cows: review. *Asian-Aus J Anim Sci*. v. 13, p. 236-43, 2000.

Sajnani, G.; Requena, J. R. Prions, proteinase K and infectivity. *Prion*, v. 6, p. 5430-5432, 2012.

Schaff-Blass, E.; Burstein, S; Rosenfield, R.L. Advances in diagnosis and treatment of short stature, with special reference to the role of growth hormone. J. Pediatri., v. 104, p. 801-813, 1984.

Scott, F.W. Cow milk and insulin-dependent diabetes mellitus: Is there a relationship? *Am J Clin Nutr.* v. 51, p. 489-491, 1990.

Stanisiewski, E.P.; Krabill, L.F.; Lauderdale, J.W. Milk yield, health, and reproduction of dairy cows given somatotropin (Somavubove) beginning early postpartum. *J Dairy Sci*. v. 75, p. 2149-2164, 1992.

Stanton, B. F.; Novalovic. A. M. The impact of bST technologies: the pros and cons. Advanced Technologies Facing the Dairy Industry: bST. Cornell University. Nov. 10 a 11, 1989. p. 142-148.

Sorensson, A.; Knight, C. H. Endocrine profiles of cows undergoing extended lactation in relation to the control of lactation persistency. *Domest Anim Endocrinol*. v. 23, p. 111-23, 2002.

Speicher, J.A.; Tucker, H.A.; Ashley, R.W.; Atanisiewski, E.P.; Boucher, J.F.; Sniffen, J. Production responses of cows to recombinantly derived bovine somatotropin and to frequency of milking. *J Dairy Sci*. v. 77, p. 2509-17, 1994.

Svennersten-Sjaunja, K.; Olsson, K. Endocrinology of milk production. *Domestic Animal Endocrinology*. v. 29, p. 241-258, 2005.

Thomas, J.W.; Erdman, R.A.; Galton, D.M. Responses by lactating cows in commercial dairy herds to recombinant bovine somatotropin. *J Dairy Sci*. v. 74, p. 945-964, 1991.

Tucker, H. A. Hormones, mammary growth, and lactation: a 41-year perspective. *J Dairy Sci.* v. 83, p. 874-84, 2000.

Ungemach, F.R.; Weber, N.E. Recombinant bovine somatotropins (addendum). In: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. *WHO Food Additives Series*. v. 41, p. 125-146, 1998.

Veja, J.R.; Gibson, C.A.; Skaar, T.C.; Hadsell, D.L.; Baumrucker, C.R. Insulin-lile growth factor I and II and IGF binding proteins in serum and mammary secretions during the prepartum period and early lactation in dairy cow. *J Anim Sci*. v. 69, p. 2538-2547, 1991.

Waterman, D.F.; Silvia, W.J.; Hemken, R.W.; Heersche, G.; Swenson, T.S.; Eggert, R.G. Effect of bovine somatotropin on reproductive function in lactating dairy cows. *Theriogenology*. v. 40, p. 1015-1028, 1993.

Waters, D.; Danska, J.; Hardy, K.; Koster, F.; Qualls, C.; Nickell, D.; Nightingale, S.; Gesundheit, N.; Watson, D.; Schade, C. Recombinant human growth hormone, insulina-like growth factor I, combination therapy in AIDS-associated wasting. *Ann Intern Med.* v. 125, p. 865-872, 1995.

Weller, R. F.; Phipps, R.H.; Craven, N.; Peel, C.J. Use of prolonged-release bovine somatotropin for milk production in British Friesian dairy cows. 2. Effect on health and reproduction in two consecutive lactations of treatment. *J Agric Sci*. v. 115, p. 105-112, 1990.

Wells, S. J.; Trent, A. M.; Collier, R. J.; Cole, W. J. Effect of long-term administration of a prolonged release formulation of bovine somatotropin (Sometribove) on clínical lameness in dairy cows. *Am J Vet Res*. v. 56, n. 8, p. 992-996, 1995.

Whitaker, D.A.; Smith, E.J.; Kelly, J.M.; Hodgson-Jones, L.S. Health, welfare and fertility implications of the use of bovine somatotrophin in dairy cattle. *Vet Rec*. v. 122, p. 503-505, 1988.

WHO technical report series. Evaluation of certain veterinary drug residues in food: Seventy – eighth report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. n. 988, 2014.

Yang, J.; Zhao, B.; Baracos, V. E.; Kennelly, J. J. Effects of bovine somatotropin on β-casein mRNA levels in mammary tissue of lactating cows. *J Dairy Sci*. v. 88, p. 2806-2812, 2005.

Zhao, X.; Burton, J.H.; McBride, B.W. Lactation, health, and reproduction of dairy cows receiving daily injectable or sustained-release somatotropin. *J Dairy Sci*. v. 75, p. 3122-3130, 1992.

51

Antimicrobianos Como Aditivos em Animais de Produção

João Palermo-Neto | Ricardo Titze de Almeida

INTRODUÇÃO

O Brasil é atualmente um dos maiores exportadores de produtos de origem animal. Este sucesso não ocorreu do dia para a noite; foi decorrência direta da implementação de muita tecnologia e pesquisa nas áreas de seleção e melhoramento genético, nutrição, ambiência e bem-estar animal, controle de doenças, aspectos sanitários e processamento dos produtos derivados destes animais. O uso de antimicrobianos trouxe inegável contribuição a toda a cadeia de produção animal. Estes aditivos têm possibilitado que os animais expressem todo o seu potencial genético frente à ingestão de rações corretamente formuladas, visto que previnem processos infecciosos clínicos e subclínicos, resultando no aumento da eficiência produtiva dos plantéis. Destaca-se, ainda, a relação dos antimicrobianos e a busca/manutenção de padrões sanitários e de bem-estar animal, meta constante da moderna produção animal, como se observa em uma das cinco liberdades que fundamentam o bem-estar animal: "os animais de produção devem permanecer livres de dor e de doenças".

Antimicrobianos são substâncias capazes de matar ou inibir o crescimento de microrganismos sem comprometer a saúde do indivíduo medicado. São empregados em Medicina Veterinária como medicação terapêutica, metafilática, profilática – de grande importância no tratamento e na prevenção de doenças infecciosas (ver *Capítulos 33* a *41*) – e como aditivos zootécnicos melhoradores do desempenho (antigamente denominados promotores de crescimento ou aditivos de produção – ver *Capítulo 47*). Segundo a Instrução Normativa nº 13, de 30 de novembro de 2004, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), aditivos zootécnicos melhoradores do desempenho são "substâncias definidas quimicamente que, não sendo nutrientes, são adicionadas na alimentação animal para melhorar parâmetros de produtividade, como, por exemplo, o ganho de peso e a conversão alimentar".

O uso dessas substâncias, em especial quando feito de forma profilática ou como aditivo zootécnico, tem despertado polêmica junto à sociedade, quer pela possibilidade real de elas deixarem resíduos nos produtos derivados dos animais tratados, quer por aspectos ligados ao desenvolvimento de resistência bacteriana. Uma reflexão sobre essas questões será objeto deste capítulo.

Nas discussões a respeito do uso de antimicrobianos como aditivos zootécnicos em produção animal é preciso que se entenda, e logo de início, que a dinâmica da população animal é diferente daquela da população humana ou daquela dos animais de estimação. Em produção animal, dificilmente se tratam apenas os animais doentes, individualmente, tal qual se faz em Medicina Humana. Ao contrário, trata-se toda a população animal, um rebanho inteiro. A produção de aves de corte ou de postura, de suínos e de bovinos de corte ou de leite tornou-se extremamente intensificada em todo o mundo e, muito particularmente, no Brasil. As produções brasileiras, em especial a de aves, norteiam-se pelo princípio *all-in, all-out* (todos dentro, todos fora), em que

todos os animais ocupam um galpão ao mesmo tempo, desde o primeiro dia de vida, saindo todos juntos para o abate no final do período de produção. É evidente que o aparecimento de apenas um animal doente neste plantel acarreta o sério risco de disseminação da doença aos outros animais, em especial se o processo for infeccioso.

HISTÓRICO

A falta de proteínas animais durante a Segunda Guerra Mundial tornou notória a superioridade dessas proteínas sobre aquelas obtidas a partir de plantas que mantinham o crescimento dos animais de produção. A investigação do que se conhecia como "fator proteico animal" culminou com o isolamento e a subsequente identificação da vitamina B_{12} a partir de tecido hepático, em 1948. De fato, a adição de vitamina B_{12} cristalina parecia compensar as deficiências de concentrados proteicos vegetais na manutenção do crescimento dos animais. Nessa ocasião, constatou-se serem os caldos de cultivos de *Streptomyces griseus* e *Streptomyces aureofaciens* ricos em vitamina B_{12}. Encontrou-se, assim, uma importante fonte comercial para a obtenção dessa vitamina: os resíduos cristalizados dos caldos de cultura utilizados para a produção de estreptomicina e clortetracilina. Os resíduos foram, então, testados experimentalmente em animais de produção como fonte alternativa de vitamina B_{12}. Surpreendentemente, o ganho de peso dos animais assim tratados foi sistematicamente maior que aquele esperado em decorrência apenas do uso da vitamina B_{12}. Essa constatação permitiu que Stokstad e Jukes relatassem, em 1950, e pela primeira vez, ser a adição de estreptomicina e clortetracilina, na presença de quantidade suficiente de vitamina B_{12}, capaz de estimular o crescimento dos animais. Esse resultado inicial foi confirmado posteriormente por diversos autores, tendo sido estendido a outras espécies animais.

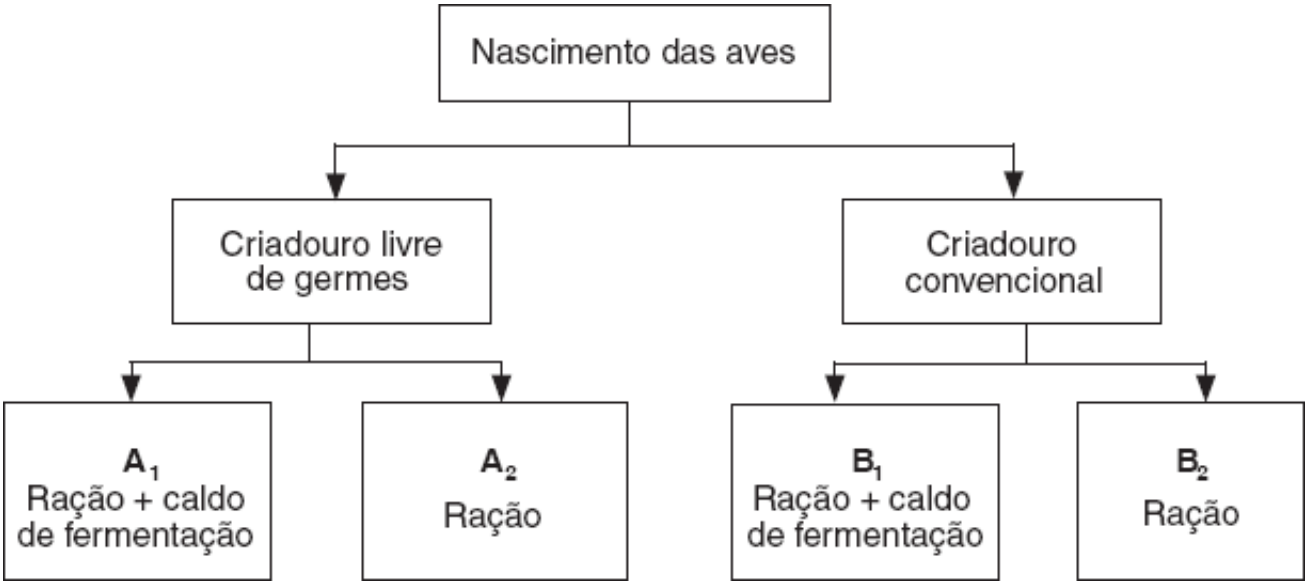
AÇÃO BIOLÓGICA

Diversos experimentos foram realizados tanto em aves como em suínos para buscar uma explicação para os interessantes resultados obtidos com a suplementação da ração por resíduos cristalizados obtidos de caldos de fermentação de antimicrobianos. Todos eles partiram de delineamentos semelhantes, chegando a resultados iguais. Em essência, os trabalhos foram feitos utilizando-se dois lotes de animais: um mantido desde o nascimento em um ambiente livre de germes (A) e outro em um sistema de criação convencional (B). Cada grupo foi dividido em dois subgrupos de animais: um alimentado com ração proteica vegetal adicionada de caldo de fermentação cristalizado (A_1 e B_1) e outro com ração proteica vegetal idêntica, porém sem a adição do caldo de fermentação, mas acrescida de vitamina B_{12}(A_2 e B_2). Em grande parte dos trabalhos, fizeram-se exames anatomopatológicos macro- e microscópicos após o término dos experimentos. A Figura 51.1 exemplifica o delineamento experimental.

Os resultados obtidos permitiram verificar, em um primeiro momento, que os animais dos grupos A_1, A_2 e B_1 tinham ganho de peso muito semelhante, sendo eles maiores que aqueles observados nos animais do grupo B_2, isto é, os efeitos da adição dos resíduos cristalizados dos caldos de fermentação só produziam seus efeitos nos animais criados em ambiente convencional. Análises mais aprofundadas das diferenças existentes entre os dois ambientes de criação (livre de germes e convencional) mostraram que, ao se criarem animais por muitos anos em um mesmo espaço físico, permitia-se o desenvolvimento de cepas de bactérias patogênicas que produziam nos animais ali criados um tipo subclínico de infecção que até então havia passado despercebido. Essas observações, colhidas a campo, permitiram sugerir que quantidades pequenas de antimicrobianos, presentes nos produtos de fermentação cristalizados, reprimiam os microrganismos patogênicos, possibilitando o maior ganho de peso dos animais. De fato, os estudos anatomopatológicos mostravam sempre um aumento de peso do intestino delgado dos animais do grupo B_2, muito provavelmente em decorrência da presença de edema, petéquias e focos inflamatórios encontrados na mucosa dos intestinos, fato não observado nos animais dos grupos A_1, A_2 e B_1. Sugeriu-se, então, que alterações desencadeavam: (1) diminuição da absorção intestinal de nutrientes necessários ao crescimento e ganho de peso normais dos animais; e (2) perdas energéticas relevantes. Comparando-se os animais dos grupos B_1 e B_2, no entanto, relatou-se a ocorrência de uma diminuição marcante do número de microrganismos patogênicos encontrados no intestino e da quantidade de

toxinas por eles liberadas, nos animais tratados com resíduos cristalizados de fermentação (B_1).

Hoje, existem evidências consideráveis mostrando que o crescimento de frangos mantidos em ambientes isentos de microrganismos patogênicos é maior que aquele observado em ambientes contaminados. Neste sentido, quando aves são criadas em ambientes novos, seu ganho de peso é superior àquele medido quando são criadas em ambientes antigos, onde, frequentemente, se isolam microrganismos patogênicos. Alguns trabalhos têm mostrado que o retardo de crescimento é mais evidente na fase de crescimento acelerado, isto é, nas quatro primeiras semanas de vida das aves quando elas, saindo do ambiente estéril do ovo, são colocadas em galpões antigos, usados de forma contínua para a criação de animais. Nessas condições, quanto piores o manejo e o estado sanitário da criação, melhores e mais evidentes serão os efeitos dos antimicrobianos. No entanto, há de se ressaltar que os aditivos zootécnicos não devem e não são modernamente usados para mascarar condições precárias de higiene. Trabalhos mais recentes evidenciam que os aditivos antimicrobianos desencadeiam outros efeitos tão relevantes quanto ou mais que os agora discutidos, e de significativo impacto econômico na agropecuária moderna, seja ela ligada à criação de aves, suínos ou bovinos. O Quadro 51.1 mostra alguns dos efeitos relatados para estes agentes em frangos de corte.



■ **Figura 51.1** Esquema de um protocolo utilizado na avaliação dos efeitos de aditivos antimicrobianos em animais de produção. A_1 e B_1 representam cinco animais alimentados com ração proteica vegetal, adicionada de caldo de fermentação cristalizado; A_2 e B_2, cinco animais alimentados com idêntica ração, porém sem a adição de caldo de fermentação, e acrescida de vitamina B_{12}.

ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS COMO ADITIVOS EM PRODUÇÃO ANIMAL

O Quadro 51.2 mostra os antimicrobianos mais frequentemente utilizados no Brasil como **aditivos** em produção animal, as principais espécies nas quais eles são empregados, as fases de uso, as dosagens recomendadas, o período de retirada e algumas indicações ou restrições de uso. Aditivos, segundo a Food and Agriculture Organization/Organização Mundial da Saúde (FAO/OMS), são todas as substâncias que, não sendo nutrientes, são incorporadas à ração dos animais visando: (1) aumentar a produtividade; (2) diminuir a mortalidade; (3) prevenir as infecções; e (4) impedir a deterioração da ração.

Por facilidade de apresentação, esses aditivos serão divididos em dois grupos: ionóforos e outros antimicrobianos.

QUADRO 51.1 Alguns eventos relatados em frangos de corte após o uso de antimicrobianos como aditivos.

Eventos	Efeito
Microbiológicos	

Bactérias benéficas	+
Bactérias adversas	–
Debilidade de patógenos	+
Competição por nutrientes	–
Eventos morfofisiológicos	
Tempo de trânsito do alimento	–
Comprimento, diâmetro e peso do intestino	–
Capacidade de absorção intestinal	+
Turnover de células da mucosa	–
Eventos nutricionais	
Retenção de energia	+
Retenção de nitrogênio	+
Absorção de nutrientes	+
Concentração de nutrientes no plasma	+
Eventos metabólicos	
Produção de amônia e aminas tóxicas	–
Síntese de componentes bacterianos	–
Excreção fecal de gordura	–
Oxidação mitocondrial de ácidos graxos	–

Ionóforos

Ionóforos são compostos poliésteres carboxílicos usados como aditivos em bovinocultura visando, principalmente, ao aumento da produção de leite e, em avicultura, ao controle da coccidiose (ver *Capítulo 45*). Esses antibióticos, obtidos a partir de caldo de cultura de algumas cepas de *Streptomyces* e *Actinomadura,* são os seguintes: monensina, lasalocida, narasina, maduramicina, senduramicina e salinomicina. Caracterizam-se pelo largo espectro de ação e pela baixa capacidade de levar ao desenvolvimento de resistência bacteriana.

A monensina e a lasalocida são os ionóforos mais frequentemente usados como aditivos no gado; esses antibióticos, cujo mecanismo de ação foi descrito detalhadamente no *Capítulo 45*, alteram o fluxo de íons através das membranas dos microrganismos. Ligando-se a íons monovalentes (Na^+ e K^+) e/ou a bivalentes (Mg^{++} e Ca^{++}) ou, ainda, formando canais que permitem o transporte de íons, esses antibióticos alteram o equilíbrio hidreletrolítico celular, exaurindo as reservas energéticas dos microrganismos que são gastas na tentativa de manter a homeostase por meio de incremento dos processos ativos de extrusão iônica. Adicionalmente, o grande influxo de moléculas de água, carreadas por mecanismos osmóticos, promove, por sua vez, turgidez celular, o que contribui para a morte dos microrganismos. Por ter membranas externas mais complexas, as bactérias gram-negativas são resistentes às ações dos antibióticos ionóforos que, portanto, atuam apenas nas gram-positivas. Agindo dessa forma, os ionóforos produzem alterações nas populações microbianas da microbiota normal do rúmen.

Em decorrência das ações citadas, os ionóforos (p. ex., monensina sódica) produzem em bovinos: (1)

melhor eficiência alimentar, principalmente em animais criados em confinamento; (2) melhor ganho de peso; (3) melhor uso das proteínas e do nitrogênio não proteico fornecidos pela alimentação; (4) melhora na digestibilidade das plantas forrageiras de baixa qualidade; (5) diminuição das necessidades de suplementação alimentar; (6) aumento médio de 1 kg/dia de leite produzido; (7) pequeno, mas real aumento das quantidades totais de proteína e de gordura do leite; (8) diminuição na incidência de coccidiose; (9) diminuição na incidência de acidose láctica; (10) diminuição na incidência de timpanismo; e (11) diminuição na incidência de cetose e de doenças pulmonares, como o enfisema.

Para compreender melhor essas ações, é preciso que se considerem, ainda que brevemente, os caminhos da degradação dos carboidratos no interior do rúmen. Os carboidratos (monossacarídeos, dissacarídeos e polissacarídeos) presentes na alimentação dos bovinos são metabolizados por microrganismos existentes no interior do rúmen, formando glicose, um elemento central deste metabolismo. Outros açúcares mais simples são formados, mas têm menor relevância. Na Figura 51.2 pode-se observar que a enzima celulase produzida por microrganismos ruminais hidrolisa a ligação glicosílica beta 1-4 da celulose e da delubiose (um dissacarídeo), produzindo glicose; de igual forma, amilases produzidas por organismos amilolíticos (que digerem amido) hidrolisam a ligação alfa 1-4 do amido, formando, também, glicose. Essa glicose é, em seguida, convertida pelos microrganismos ruminais, e através de uma via anaeróbica (ciclo de Embden-Myerhoff), em ácido pirúvico. Duas moléculas de ácido pirúvico, cada uma delas contendo três átomos de carbono, são formadas a partir de uma molécula de glicose. O ácido pirúvico assim gerado é a chave para a formação dos ácidos graxos voláteis (AGVs) acético, propiônico e butírico, visto que ele pode gerar qualquer um ou ser convertido em um deles. A fermentação da glicose a ácido pirúvico e deste aos AGVs ocorre muito rapidamente.

QUADRO 51.2 Antimicrobianos autorizados para uso como aditivos zootécnicos em animais de produção no Brasil.

Antimicrobiano	Espécie e categoria de animal	Fase de uso	Teor em ppm g/ton Mínimo – máximo	Período de retirada (dias)	Contraindicações/restrições de uso/precauções/incompatibilidade/efeitos colaterais/cuidados
Avilamicina	Frangos de corte		2,5 a 10		Restrições de uso: não administrar a galinhas poedeiras. Ao manipular o produto, usar equipamento de proteção individual (roupas protetoras, óculos, luvas impermeáveis e máscaras antipó). Após manipulação do produto, os operadores devem lavar-se totalmente com água e sabão
	Frangas de reposição	Cria ou recria	2,5 a 10		
	Perus de corte		5 a 10		
	Suínos	Crescimento	10 a 40		
		Terminação	10 a 20		
Bacitracina metileno dissalicilato	Frangos de corte		4 a 55		Restrições de uso: não administrar a suínos com peso acima de 113,40 kg. Cuidados: bacitracina pode causar alergia em indivíduos sensíveis. Ao manipular o produto, usar equipamento de proteção individual (roupas protetoras, óculos, luvas impermeáveis e máscaras contra pó). Após manipulação do produto, os operadores devem lavar-se totalmente com água e sabão
	Galinhas poedeiras	7 primeiras semanas de produção	11 a 28		
	Perus de corte		4 a 55		
	Suínos	Crescimento ou terminação	11 a 33		
Bacitracina de zinco	Frangos de corte		4 a 55		Cuidados: bacitracina pode causar alergia em indivíduos sensíveis. Ao manipular o produto, usar equipamento de proteção individual
	Galinhas poedeiras		11 a 28		

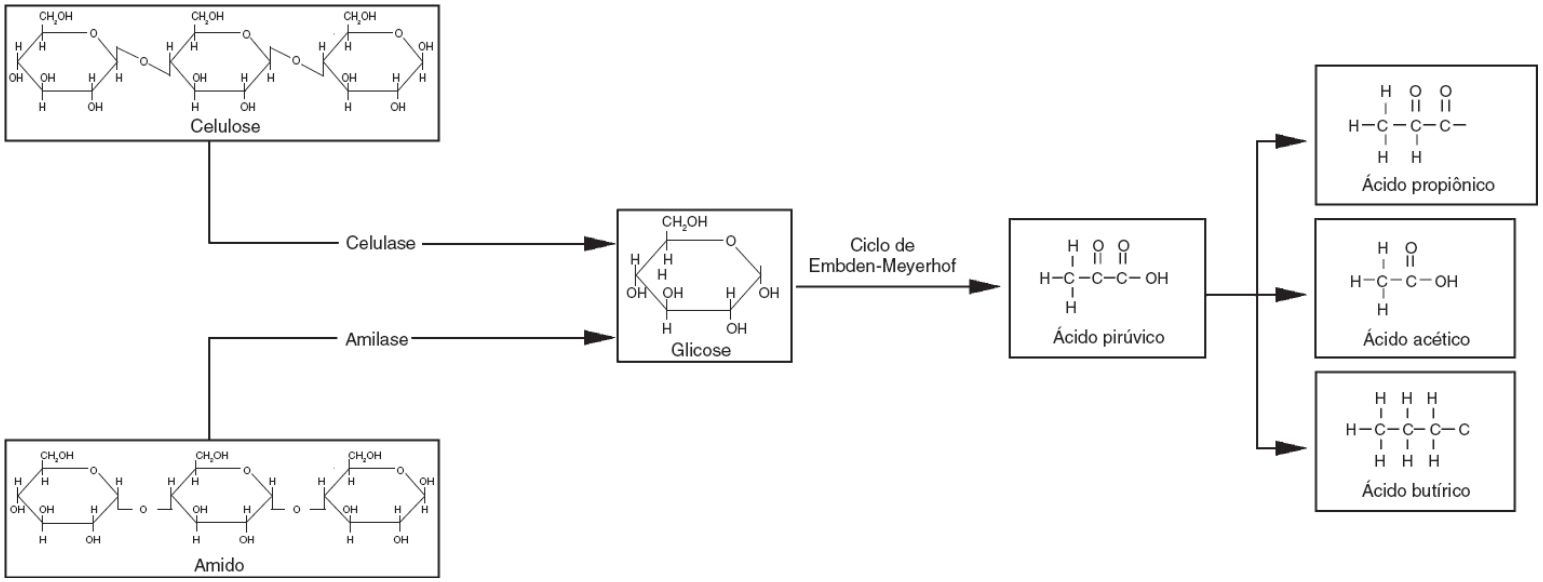
	Perus de corte		4 a 55		(roupas protetoras, óculos, luvas impermeáveis e máscaras contra pó). Após manipulação do produto, os operadores devem lavar-se totalmente com água e sabão
	Codornas de corte		5 a 22		
	Suínos	Crescimento ou terminação	11 a 55		
	Bovinos em confinamento	Crescimento	35 a 70 mg/cabeça/dia		
Colistina (sulfato de)	Frangos de corte	Inicial	2 a 10	3 dias antes do abate	
		Crescimento	2 a 5		
		Terminação	2 a 5		
	Galinhas poedeiras		4 a 10		
	Suínos	Pré-inicial ou inicial	20 a 40	3 dias antes do abate	
		Crescimento	5 a 10		
		Terminação	2 a 5		
	Bovinos	Inicial ou crescimento	5 a 40 ppm	3 dias antes do abate	
Clorexidina (cloridrato de)	Frangos de corte	Inicial	20		
		Crescimento	15		
		Terminação	10		
	Galinhas reprodutoras (matrizes) ou poedeiras		10 a 15		
	Suínos	Pré-inicial	20 a 40		
		Recria	20 a 40		
		Terminação	20		
Enramicina	Frangos de corte	Pré-inicial ou crescimento	5 a 10		
		Final	3 a 5		
	Galinhas poedeiras	Cria	5 a 10		
		Recria	5		
		Postura	5 a 10		
	Suínos	Até 60 dias	5 a 10		

		De 60 dias ao abate	3 a 5		
Eritromicina	Suínos	Inicial	10 a 70		
		Terminação	10		
Espiramicina	Frangos de corte		5		
	Suínos	Até a desmama	30		
		Desmama até engorda	5		
	Bezerros	Do 7º dia até a desmama	30		
Flavomicina (flavofosfolipol ou bambermicina)	Frangos de corte		1 a 2		Restrições de uso: não administrar a patos, gansos e pombos, bovinos reprodutores ou ruminantes que estejam na fase adulta e de engorda Cuidados: ao manipular o produto, usar equipamento de proteção individual (máscara, luvas de borracha e óculos de proteção) Após manipulação do produto, os operadores devem lavar-se totalmente com água e sabão
	Perus de corte		1 a 2		
	Suínos	Crescimento ou terminação	2 a 4		
	Coelho		2 a 4		
	Bovinos (novilhos)	Confinamento ou pasto	Entre 10 e 20 mg/cabeça/dia		
Halquinol (cloro-hidroxiquinolina)	Frangos de corte		15 a 30	5 dias antes do abate	
	Galinhas reprodutoras (matrizes) ou poedeiras	Cria	30 a 60		
		Recria	30		
		Postura	30 a 60		
	Suínos	Pré-inicial ou inicial	120		
		Crescimento	120		
		Terminação	60		
Lasalocida	Bovino	Inicial	Entre 60 e 120 mg/cabeça/dia		Restrições de uso: não permitir que cavalos ou outros equinos tenham acesso a rações contendo lasalocida. A ingestão pode ser fatal. Contraindicações: este produto contém ionóforo e sua utilização simultânea com certas substâncias medicamentosas pode ser contraindicada. A lasolicida é incompatível com tiamulina Cuidados: ao manipular o produto, usar equipamento de proteção individual (roupas protetoras, óculos, luvas impermeáveis e
		Crescimento	Entre 90 e 225 mg/cabeça/dia		
		Terminação (confinamento ou pasto)	Entre 195 e 360 mg/cabeça/dia		

	Vacas	Lactação	Entre 195 e 360 mg/cabeça/dia		máscaras antipó). Após manipulação do produto, os operadores devem lavar-se totalmente com água e sabão
Lincomicina	Frangos de corte		2,2 a 4,4		Restrições de uso: não administrar a suínos com peso maior que 113,4 kg. Não administrar a coelhos, cobaias, equinos ou ruminantes. A ingestão de lincomicina por estas espécies animais pode causar graves distúrbios gastrintestinais. Contraindicações: ocasionalmente, os suínos alimentados com ração contendo lincomicina podem apresentar diarreia e/ou edema do ânus nos primeiros 2 dias de administração. Em raras ocasiões, alguns animais podem apresentar vermelhidão na pele e comportamento irritadiço. Estas alterações podem ser autocorrigidas dentro de 5 a 8 dias, sem necessidade de interrupção da administração
	Suínos		22		
Monensina sódica	Bovinos	Crescimento, reposição ou reprodutores	Entre 130 e 360 mg/cabeça/dia		Restrições de uso: não permitir que cavalos ou equinos tenham acesso a rações contendo monensina. A ingestão pode ser fatal. Contraindicações: este produto contém ionóforo e sua utilização simultânea com certas substâncias medicamentosas pode ser contraindicada. A monensina é incompatível com a tiamulina. Cuidados: evitar contato direto do produto com a pele e mucosas, pode irritar olhos, sistema respiratório. Ao manipular o produto, usar equipamentos de proteção individual (máscara antipó, luvas de borracha e óculos de proteção). Os operadores devem se lavar com água e sabão após o manuseio. Se acontecer contato nos olhos e pele lavar com água abundantemente. Em caso de ingestão acidental, procurar o médico imediatamente, levando a embalagem do produto. Não há antídoto específico. O tratamento é sintomático
		Confinamento	Entre 100 e 300 mg/cabeça/dia		
	Vacas	Lactação	Entre 150 e 450 mg/cabeça/dia		
	Ovinos		Entre 15 e 30 mg/cabeça/dia		
Salinomicina sódica	Suínos	Inicial ou crescimento (até 4 meses)	30 a 60		Restrições de uso: não permitir que cavalos ou equinos tenham acesso a rações contendo salinomicina. A ingestão pode ser fatal. Contraindicações: este produto contém ionóforo; a sua utilização simultânea com certas substâncias medicamentosas pode ser
		Terminação ou	15 a 30		

		engorda			contraindicada. A salinomicina é imcompatível com a tiamulina. Cuidados: ao manipular o produto, usar equipamentos de proteção individual (máscara antipó, luvas de borracha e óculos de proteção). Os operadores devem se lavar com água e sabão após o manuseio
	Bovinos de corte	Confinamento ou semiconfinamento	100 a 120 mg/cabeça/dia		
Tiamulina (fumarato hidrogênio de)	Suínos	Todas	11	2 dias	Exclusivo para suínos. Restrições de uso. Não administrar em suínos acima de 113 kg, reprodutores, fêmeas prenhas e leitões em fase de amamentação. Não usar outros produtos que contenham tiamulina, para não exceder os níveis indicados de acesso de suínos a outras rações contendo administração. Contraindicações: como reações adversas podem ocorrer, evitar os ionóforos poliéter (p. ex., monensina, lasalocida, narasina, salinomicina e senduramicina). Descontinuar o uso se ocorrerem sinais de toxicidade. Período de retirada: 2 dias antes do abate dos suínos destinados ao consumo humano. Cuidados: tiamulina irrita as membranas mucosas e apresenta um potencial de sensibilização para olhos e pele. Qualquer contato com os olhos e com a pele deve ser evitado. Ao manipular, usar equipamento de proteção individual (máscara antipó, luvas de borracha e óculos de proteção). Os operadores devem se lavar com água e sabão após o manuseio. Conservação: não armazenar por mais de 7 dias, em temperaturas quentes, 40°C
Tilosina (fosfato ou tartarato de)	Frangos de corte		4 a 55		Contraindicações: não usar em rações, concentrados ou suplementos contendo mais de 2% de bentonita. Cuidados: ao manipular o produto, usar equipamento de proteção individual (roupas protetoras, óculos, luvas impermeáveis e máscaras antipó). Após a manipulação do produto, os operadores devem se lavar totalmente com água e sabão
	Galinhas reprodutoras (matrizes) ou poedeiras		22 a 55		
	Suínos	Pré-inicial ou inicial	22 a 110		
		Crescimento	22 a 44		
		Terminação	11 a 22		
Virginamicina	Frangos de corte		5,5 a 16,5		Restrições de uso: não administrar em galinhas poedeiras. Cuidados: pode causar irritações para

					os olhos e para pele ou reações alérgicas devido ao contato com o produto. Pode causar irritação a algumas pessoas no sistema respiratório. Ao manipular o produto, usar equipamentos de proteção individual (roupas protetoras, óculos, luvas impermeáveis e máscara antipó). Os operadores devem tomar banho após a jornada de trabalho. Em caso de ingestão acidental, procurar o médico imediatamente, levando a embalagem do produto. Não há antídoto específico
	Perus de corte		11 a 22		
	Suínos	Inicial	11		
		Crescimento ou terminação	5,5		



■ **Figura 51.2** Metabolização da celulose e do amido pelos microrganismos do rúmen.

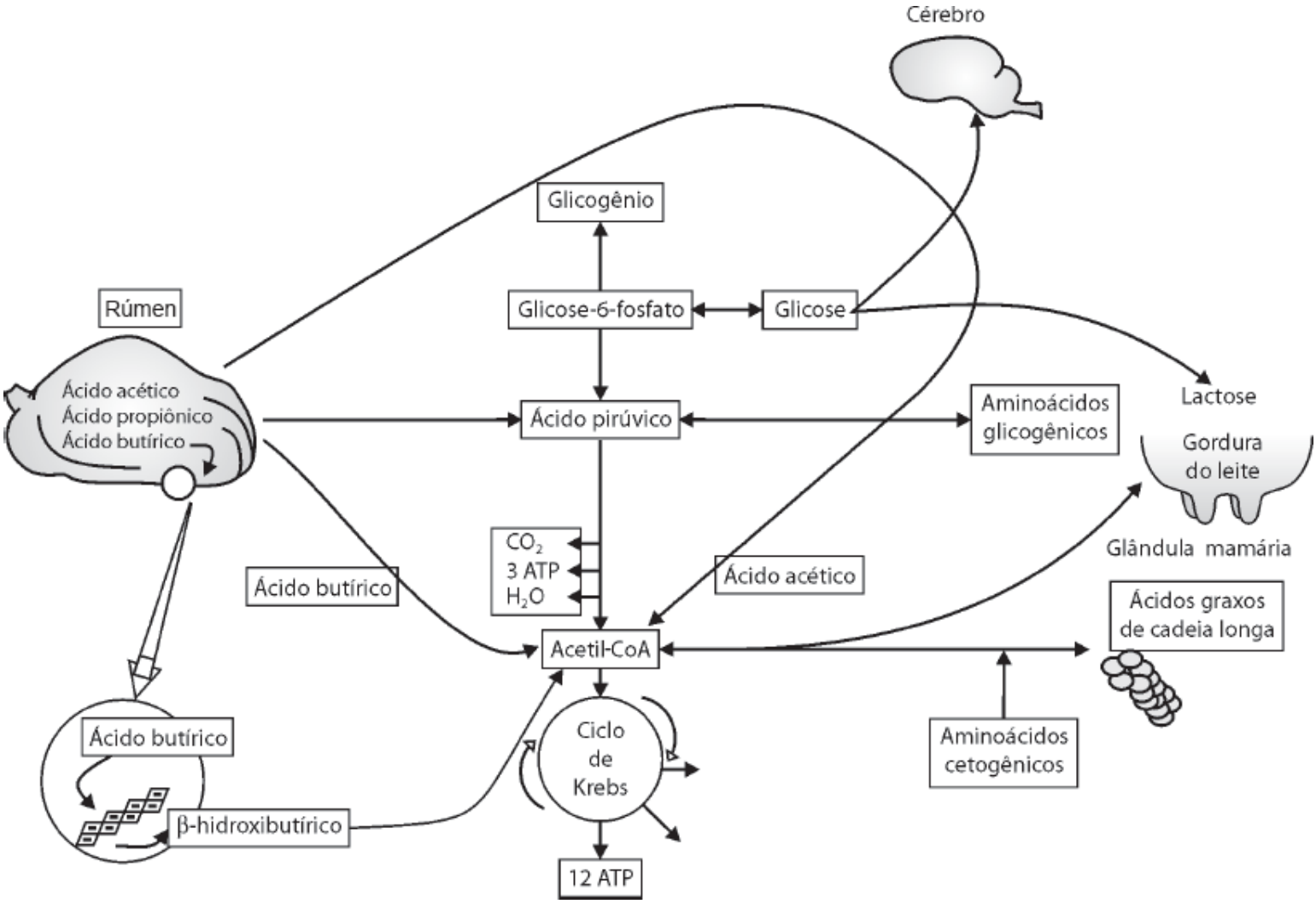
A Figura 51.3 mostra os caminhos finais do metabolismo da glicose e dos AGVs. Observa-se que o ácido pirúvico, além de gerar os AGVs, pode adentrar o ciclo do ácido tricarboxílico (ciclo de Krebs) como acetilcoenzima A (acetil-CoA), formar quantidades pequenas de glicogênio, produzir ácidos graxos de cadeias mais longas (que podem integrar a composição do leite ou ser armazenados como gordura) e, ainda, gerar o esqueleto básico de alguns aminoácidos não essenciais (cetogênicos e glicogênicos). Por outro lado, a oxidação via ciclo de Krebs supre as necessidades orgânicas de energia; os produtos finais da oxidação são água, CO_2 e energia perdida como calor ou, de muita relevância, armazenada como ATP.

Algumas das reações ilustradas na Figura 51.3 são de particular interesse. Pode-se observar que: (1) a glicose não pode ser sintetizada no fígado a partir de ácidos graxos de cadeia longa, desde que estes ácidos não sejam convertidos a ácido pirúvico e, sim, a acetil-CoA; (2) a glicose não pode ser sintetizada a partir dos ácidos acético e butírico; (3) a glicose pode ser sintetizada a partir de aminoácidos gerados pela "quebra" de proteínas e, também, a partir do ácido pirúvico;(4) as proteínas podem ser "quebradas" para suprir as demandas orgânicas de glicose e energia, isto é, um bom aporte de carboidratos na dieta produzirá menor demanda por degradação proteica; e (5) a glicose pode ser sintetizada, também, a partir do ácido propiônico (via ácido pirúvico), isto é, este AGV é capaz de "poupar" o uso de proteínas do organismo.

Os antibióticos ionóforos, por inibirem o crescimento de algumas cepas de bactérias gram-positivas, aumentam a produção de ácido propiônico (de 20 para 45%) e diminuem aquela de ácido acético (de 65 para 40%); a concentração de ácido butírico (12 a 15%) não é alterada pelos ionóforos. Além disso, estes compostos aumentam a atividade metabólica das espécies de microrganismos remanescentes no interior do rúmen, o que se traduz por um aumento da produção e da atividade de várias das enzimas por eles geradas como, por

exemplo, peptidases, celulases, proteases e desaminases. Esse último fato resulta em modificações na clivagem de diversos componentes alimentares, proporcionando melhor utilização. O Quadro 51.3 mostra as concentrações de AGV medidas no rúmen de animais tratados ou não com diferentes concentrações de monensina sódica. Embora os efeitos do tratamento tenham sido maiores nos animais que receberam o concentrado na dose maior, pode-se observar a ocorrência de uma diminuição dose-dependente na concentração de ácido acético e um aumento, também dependente da dose, daquela de ácido propiônico. O Quadro 51.4, por sua vez, mostra os efeitos da monensina sódica nas concentrações de AGVs ruminais de animais alimentados com concentrado ou mantidos em regime de pastagem. Percebe-se, com sua análise, que o efeito do ionóforo manifestou-se nas duas condições de criação, sendo, no entanto, mais evidente nos animais alimentados com concentrado.

O Quadro 51.5 mostra dados de dois experimentos conduzidos independentemente com antimicrobianos ionóforos. Em ambos, os bovinos receberam juntamente com a ração uma certa quantidade de monensina sódica. Em relação aos animais do grupo controle, não tratados, pode-se observar a ocorrência de um aumento no ganho de peso e uma diminuição na ingestão de alimentos. O Quadro 51.6, por outro lado, mostra os resultados de dois outros experimentos em que este antimicrobiano foi administrado juntamente com a ração a bovinos de leite. Nota-se que o uso do ionóforo produziu, nos dois experimentos e em relação aos animais não tratados, aumento da produção de leite e das quantidades de gordura e de proteína presentes no leite.



■ **Figura 51.3** Caminhos finais do metabolismo da glicose e dos ácidos graxos voláteis (AGV – ácidos acético, propiônico e butírico) em ruminantes.

QUADRO 51.3 Efeitos da administração de monensina sódica na fermentação do rúmen.

		Produção de ácidos graxos voláteis (%)		

Monensina	Número total de testes	Acético	Propiônico	Butírico
5,0	17	40*	41*	15
1,0	125	52*	34*	14
0,5	34	62	26	12
0,0	36	65	20	15

*p < 0,05 em relação ao controle/não tratado.

QUADRO 51.4 Efeitos da administração de 5 ppm de monensina sódica na fermentação do rúmen de animais mantidos em regime de pastagem ou alimentados com concentrado.

Alimentação	Nº total de testes	Grupos	Produção de ácidos graxos voláteis (%)		
			Acético	Propiônico	Butírico
Pastagem	8	Tratados	55*	32*	13
	2	Controle	65	20	15
Concentrado	6	Tratados	42*	43*	15
	3	Controle	69	18	12

*p < 0,05 em relação ao controle.

Os ionóforos são usados em aves para atender a outra demanda: são coccidiostáticos potentes. Conforme descrito anteriormente (*Capítulo 45*), a coccidiose é um problema constante e de grande relevância em avicultura, requerendo medicação contínua. Sabe-se que a infecção por *Eimeria* causa destruição da mucosa intestinal, levando os animais à morte. Mais frequentemente, esta infecção causa redução do apetite e da ingestão alimentar, fatos que resultam tanto em diminuição do ganho como em perda de peso. Entende-se, pois, que o controle desta enfermidade traz benefícios imediatos para a conversão alimentar e para o ganho de peso dos animais.

QUADRO 51.5 Sumário dos efeitos da monensina sódica em gado de corte.

Experimento	Nº de testes	Diferenças percentuais em relação aos animais do grupo-controle	
		Ganho	Ingestão (kg)
1	53	14,5	25,1
2	17	17,4	29,9

QUADRO 51.6 Produção de leite, de proteínas e de gordura (os dados representam a média) em bovinos alimentados ou não com ração contendo monensina sódica.

Experimentos	Animais	Nº de vacas	Leite (?)	Gordura (kg)	Proteína (kg)
1	Tratados	94	7.465	241*	180*
	Não tratados	151	6.892	223	154
2	Tratados	97	6.368	260*	202

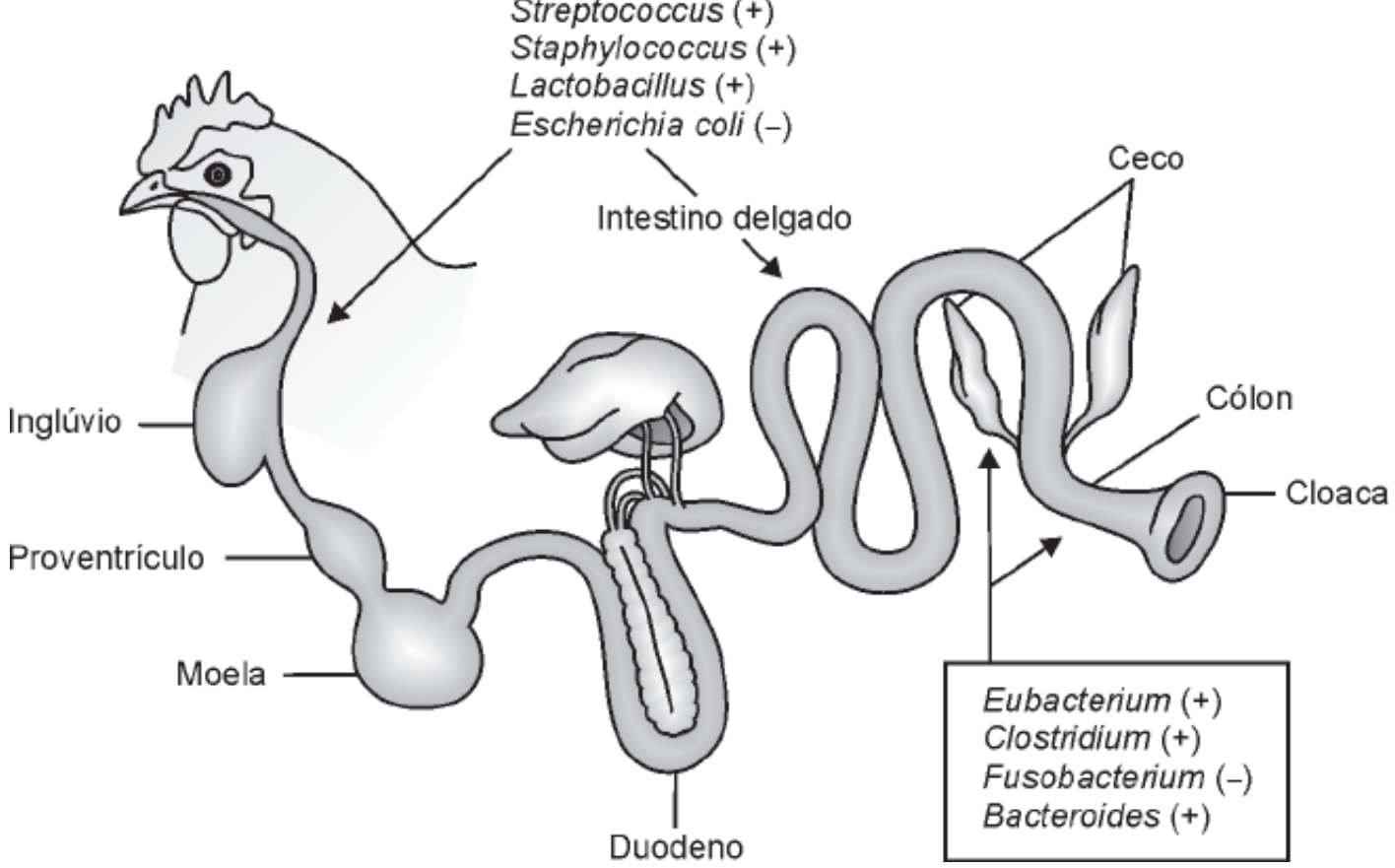
	Não tratados	133	6.177	242	167

*p < 0,05 em relação aos dados de animais não tratados.

Outros antimicrobianos

A compreensão da importância do uso de antimicrobianos em animais produtores de alimentos requer uma avaliação dos efeitos dos antimicrobianos na microbiota intestinal. Desta forma, a Figura 51.4 mostra algumas das bactérias que habitam as porções do sistema digestório das aves. Já se comprovou que essa microbiota pode ter efeitos benéficos ou maléficos sobre a assimilação de nutrientes. Dentre os efeitos benéficos decorrentes da predominância de uma microbiota desejável, citam-se: a intensificação da digestão do amido e dos componentes fibrosos da dieta, a produção de ácidos graxos voláteis, a melhor utilização do nitrogênio endógeno e a síntese de vitaminas. Por outro lado, como ressaltado anteriormente, a predominância de uma microbiota indesejável resulta em diminuição na absorção dos nutrientes, quer por lesar ou aumentar a espessura da mucosa intestinal, quer por dificultar o transporte do material digerido. Os microrganismos, por incrementarem a velocidade de renovação das células da mucosa intestinal das aves e por espoliarem as reservas energéticas e as suas proteínas, aumentam, ainda, e de forma significativa, as necessidades de nutrientes dos animais para a obtenção de um mesmo ganho de peso. O Quadro 51.7 resume alguns dos resultados obtidos em frangos de corte tratados com aditivos antimicrobianos.

Há amplas evidências científicas na atualidade de que a saúde intestinal (“eubiose”) é mantida pelo equilíbrio dinâmico entre microbiota comensal (bifidobactérias, *Lactobacilli,*bacterioides, *Eubacteria* etc.), sistema imune intestinal (GALT, *gut-associated lymphoid tissue*) e a integridade da mucosa intestinal (enterócitos, células de Globet, células M, células de Paneth etc.). Em aves, o sistema GALT é representado pelas tonsilas cecais, placas de Payer, bursa de Fabricius, divertículo de Meckel, folículos linfoides múltiplos, linfócitos T e B, células NK e células dendríticas. Sistemas de proteção semelhantes existem nas outras espécies de animais. A microbiota comensal, em particular, tem ações protetoras bem mais importantes, embora sutis; mostrou-se que ela regula a atividade dos linfócitos $CD4^+$ presentes na mucosa intestinal (via ativação de células dendríticas), de forma tal a direcionar a produção de citocinas anti-inflamatórias em detrimento da produção de outras de perfil inflamatório. Mostrou-se também que ela impede, direta ou indiretamente, a ativação do fator NFk_B induzido por bactérias patogênicas, ativação esta fundamental para que ocorra a transcrição gênica de citocinas e quimiocinas inflamatórias de ação na mucosa intestinal.



■ **Figura 51.4** Algumas bactérias que habitam o sistema digestório das aves.

QUADRO 51.7 Desempenho de frangos de corte tratados ou não com aditivos antimicrobianos.

Período	Nº de experimentos	Ganho de peso	Conversão alimentar
1950*	565	6,76	4,43
1970**	286	2,9	2,48
1978*	430	6,15	3,94
2000**	265	3,4	3,26

*Dados compilados por Butolo (2002). **Dados compilados por Hays e Muir (1979).

Destaca-se que perturbações da relação harmônica existente entre mucosa intestinal, sistema GALT e microbiota (“eubiose”) levam frequentemente os animais a apresentarem uma condição denominada de “disbiose” ou “disbacteriose”, caracterizada pela presença de uma microbiota qualitativa e/ou quantitativamente anormal no intestino delgado, o que seguramente tem impacto negativo sobre os animais. Distúrbios entéricos resultantes de “disbioses” têm sido associados a prejuízos econômicos incontestáveis para a produção animal em decorrência do aparecimento de processos inflamatórios subclínicos intestinais com consequente redução do ganho de peso, aumento dos índices de conversão alimentar, perda de uniformidade do plantel e refutagem. Neste caso, o uso dos antimicrobianos como aditivos zootécnicos e nas doses recomendadas para tal (menores que 100 ppm) tem se mostrado efetivo em manter a “eubiose” intestinal, melhorando inclusive a qualidade da microbiota intestinal que passa a competir com a biota patogênica por receptores de fixação presentes na mucosa e por nutrientes necessários à sua sobrevivência e multiplicação. Por certo, probióticos, pré-bióticos, ácidos orgânicos, óleos essenciais e medidas de manejo, como acidificação da água de bebida, entre tantas outras que têm sido analisadas e pesquisadas, podem encontrar aqui as justificativas para seus estudos e eventual emprego em produção animal.

Saliente-se, no entanto, que as “disbioses” podem também ter origem não infecciosa, sendo decorrência de

falhas na alimentação (estrutura e qualidade dos peletes, palatabilidade, formulação e conteúdo, presença de micotoxinas, deficiências nutricionais, alterações nas quantidades de cloreto de sódio – NaCl) ou de manejo (espaço de comedouro e bebedouro disponível, qualidade do ar, temperatura ambiente, densidade etc.). Caso erros de manejo venham produzir disbioses, acabam favorecendo o desenvolvimento de cepas de bactérias patogênicas, resultando, quase sempre, em processos infecciosos subclínicos que dificultam a absorção dos nutrientes pela mucosa intestinal. Nestas condições, o uso dos antimicrobianos como aditivos zootécnicos melhoradores do desempenho em doses preconizadas como tal limita a ação das mesmas e mantém a microbiota comensal e a "eubiose", efeitos que repercutem de forma positiva na saúde dos animais e no rendimento do plantel.

Vários antimicrobianos atuam regulando a microbiota intestinal de aves e, dessa forma, poupando os animais dos desgastes provocados pelas necessidades inerentes ao processo infeccioso. Idênticos efeitos foram relatados em suínos. O Quadro 51.2 mostra os antimicrobianos autorizados para uso como aditivos em nosso país. Alguns deles são, também, usados em bezerros visando à prevenção de diarreias e/ou de broncopneumonias comuns nos períodos de desmame. Neste sentido, vale lembrar que estão proibidos no Brasil para uso em animais de produção a avoparcina, o cloranfenicol, os nitrofuranos, o olaquindox e o carbadox.

Alguns antimicrobianos, por outro lado, são usados na água ou na ração com a finalidade profilática, isto é, para prevenir surtos de salmonelose em aves e suínos. Assim, por exemplo, o Quadro 51.8 mostra o peso final, a conversão alimentar e a mortalidade de aves infectadas experimentalmente com *Salmonella pullorum* e tratadas ou não com sulfato de apramicina (225 mg/ℓ) na água de bebida. A Figura 51.5 ilustra os escores atribuídos à diarreia em suínos criados no Brasil e medicados ou não com 100 ppm de sulfato de apramicina na ração. Pode-se observar que o uso do antimicrobiano impediu a progressão da infecção e produziu resultados interessantes do ponto de vista de manejo em ambas as situações.

QUADRO 51.8 Mortalidade, peso final e conversão alimentar de aves tratadas ou não com sulfato de apramicina (225 mg/ℓ) na água de bebida e infectadas experimentalmente de *Salmonella pullarium*.

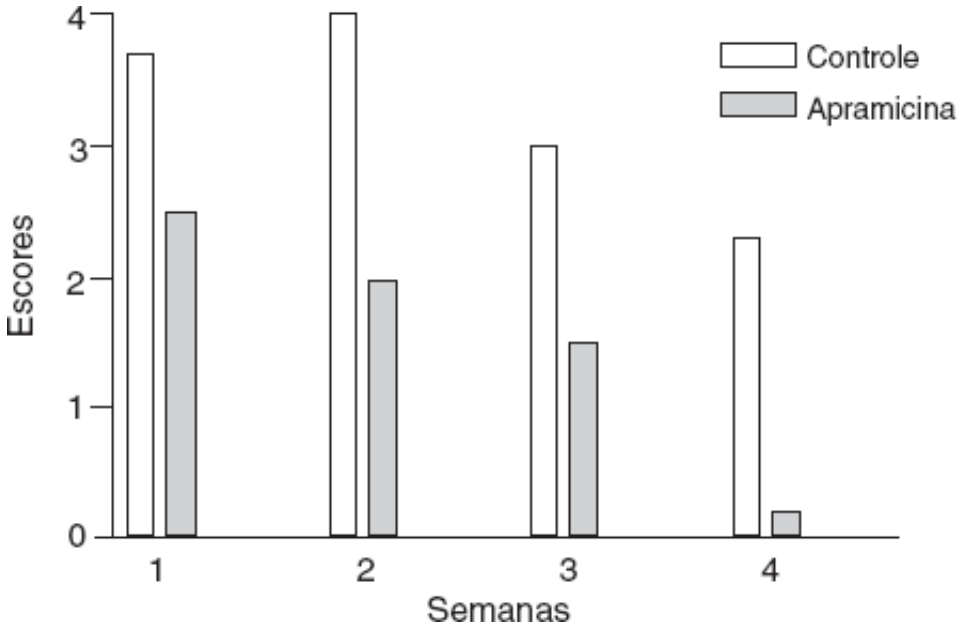
Grupos	Mortalidade	Peso final (%)	Conversão alimentar (%)
Controle/não infectado	0	100	100
Controle/infectado	100	64,7*	72,6*
Infectado/tratado	12,9*	118,8*	110,9*

*p < 0,05 em relação ao grupo-controle/não infectado.

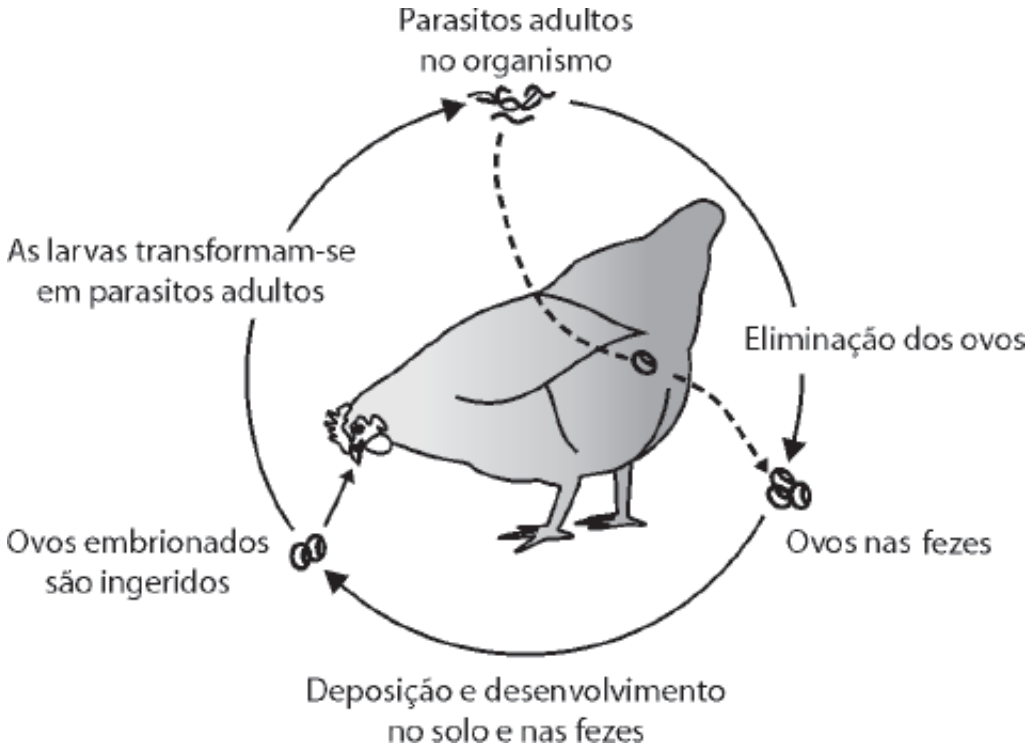
Finalmente, utilizam-se ainda antimicrobianos na ração para prevenção e controle de helmintos como, por exemplo, de *Ascaridia galli, Heterakis gallinarum* e de *Capillaria obsignata* em aves. A Figura 51.6 mostra o ciclo de vida dos três vermes. Esses helmintos, que só podem existir às expensas de seus hospedeiros, produzem um dano que se correlaciona em magnitude com o número de vermes encontrados no intestino dos animais. Assim, por exemplo, em um experimento que envolveu 338 aves expostas a 300 ovos de *Ascaridia galli*, observou-se diminuição significante no ganho de peso dos animais infectados pelo helminto, redução esta que foi diretamente proporcional ao número de vermes encontrados no lúmen intestinal. Cálculos estatísticos realizados neste trabalho mostraram que cada verme foi responsável por queda de aproximadamente 1,39 g, dado de relevância econômica inquestionável. Resultados semelhantes foram observados também em suínos infectados por vermes intestinais, dentre os quais *Ascaris suum, Oesophagostomum* spp. e *Trichuris suis*.

Tem-se comprovado que os ovos infectantes desses parasitos são altamente resistentes às mudanças ambientais físicas ou químicas, sendo o controle das infestações feito de forma mais segura e efetiva dentro dos próprios hospedeiros. A prática orienta, pois, para o uso continuado de rações acrescidas de antimicrobianos, visto que o uso descontinuado e esporádico destes agentes não permite o controle racional dos parasitos. Neste contexto, é fundamental que o antimicrobiano a ser usado atue tanto nos vermes adultos como nas suas formas imaturas. O Quadro 51.9 mostra o sumário de alguns testes conduzidos experimentalmente com higromicina B

em aves infectadas por *Ascaridia galli* ou *Heterakis gallinarum*. Pode-se observar que o uso do antimicrobiano produziu, em todos os experimentos, uma redução do número de vermes encontrados no lúmen intestinal das aves.



■ **Figura 51.5** Escores atribuídos à diarreia em suínos de diferentes idades tratados (coluna branca) ou não (coluna escura) com sulfato de apramicina (225 mg/ℓ) na água de bebida. Em que 0 = ausência de diarreia; 1 = pequena incidência de surtos leves de diarreia; 2 = incidência frequente de surtos leves de diarreia; 3 = pequena incidência de surtos moderados de diarreia; 4 = incidência frequente de surtos moderados de diarreia e surtos graves de diarreia.



■ **Figura 51.6** Ciclos de vida de *Ascaridia galli, Heterakis gallinarum* e *Capillaria obsignata*.

Como comentado no *Capítulo 47*, é preciso que se compreenda, neste momento, que a dinâmica da população dos animais de produção é diferente daquela da população humana. Em produção animal, não se trata o indivíduo doente, mas toda a população de animais. Como se observa nos sistemas de criação usados em nosso país, convivem juntos e em um mesmo espaço restrito muitos animais de mesma linhagem, mesma idade, mesmas condições nutricionais e de higiene, alimentando-se da mesma ração, bebendo da mesma água

e respirando o mesmo ar. Assim, o aparecimento de apenas um animal doente no plantel leva ao sério risco de disseminação da doença a todos os outros; esse fato tem graves consequências do ponto de vista de manejo, de sanidade, de mortalidade, de rentabilidade do agronegócio e, mais importante, da qualidade do alimento produzido. Neste contexto, o uso de antimicrobianos, quer como medida terapêutica, quer como medida profilática, tem-se tornado de extrema relevância.

Destaca-se, também, que o emprego dos aditivos zootécnicos em animais de produção se faz, na grande maioria das vezes, pela via oral, por meio da água de bebida ou da ração, pois seria impraticável tratar milhares de animais existentes em um plantel por meio de outras vias de administração, como as parenterais. Este uso, no entanto, é feito de forma correta e racional, empregando-se a medicação por quilo de peso dos animais, calculando-se, para tal, a quantidade de alimento ou de água ingerida por dia/por ave.

QUADRO 51.9 Sumário dos resultados de testes conduzidos com higromicina B em aves infectadas experimentalmente com *Ascaridia galli* e *Heterakis gallinarum*.

Experimento	Grupos e tratamento	Nº de aves	Percentual de aves livres de Ascaridia galli	Percentual de aves livres de Heterakis gallinarum
1	Controle	20	10	14
	Higromicina B (8,8 g/ton) 35 dias	20	78*	85*
2	Controle	16	25	0
	Higromicina B (8,8 g/ton) 35 dias	16	100*	75
3	Controle	16	33	0
	Higromicina B (13,2 g/ton) 56 dias	54	86*	94*
4	Controle	6	17	0
	Higromicina B (13,2 g/ton) 56 dias	6	100*	100*

>*p < 0,05 em relação ao grupo-controle.

A QUESTÃO DOS RESÍDUOS DE ANTIMICROBIANOS EM ALIMENTOS

Empregam-se atualmente, no Brasil, 17 antimicrobianos como aditivos. O Quadro 51.2 mostra estes antimicrobianos, as criações em que são usados e as doses em que são empregados. Por outro lado, como mostra o Quadro 51.10, existem atualmente perto de sete dezenas de antimicrobianos liberados para uso terapêutico, metafilático ou profilático em Medicina Veterinária. Não causa surpresa, portanto, o fato de que o uso desses medicamentos pode deixar resíduos nos produtos derivados de animais assim tratados.

O que se questiona, entretanto, não é a presença dos resíduos, mas sim o tipo e as concentrações destes nos alimentos, uma vez que as modernas tecnologias analíticas têm permitido a detecção de partes por bilhão (ppb, µg/kg), ou até mesmo de partes por trilhão (ppt, ng/kg), de substâncias químicas componentes ou metabólitos de medicamentos de uso veterinário em alimentos e, nessas quantidades, dificilmente eles representam perigo à saúde dos consumidores finais dos produtos derivados dos animais tratados.

Em 1962, foi criada pela FAO/OMS a Comissão do *Codex alimentarius* com a finalidade de facilitar as relações de comércio internacional, por intermédio do desenvolvimento de padrões alimentares de referência. Cabe a um Comitê de especialistas recrutados pelo *Codex* no ambiente científico internacional – Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) – a análise crítica da literatura existente sobre a

toxicidade de cada antimicrobiano usado como medicamento veterinário, fixando todos – e apenas no caso de não serem genotóxicos – as ingestões diárias aceitáveis (IDA) e os respectivos limites máximos de resíduos (LMRs), dando a eles margens de segurança grandes o suficiente para que se garanta a segurança do produto de origem animal do ponto de vista toxicológico ao ser humano que o ingere. No *Capítulo 47* descreve-se em detalhes a maneira pela qual se chega a esses valores.

Para os antimicrobianos, no entanto, além dos ensaios de toxicidade que são conduzidos para os outros medicamentos de uso veterinário, como, por exemplo, os de oncogenicidade, teratogenicidade, toxicidade reprodutiva, fetotoxicidade, toxicidade sistêmica aguda, prolongada ou crônica (sobre fígado, rins, coração etc.), são necessários outros ensaios que permitam inferir a segurança dos resíduos dos antimicrobianos sobre a microbiota do sistema gastrintestinal (TGI) humano. O que se pretende com esses ensaios é responder a algumas questões, como, por exemplo: (1) seriam os resíduos de antimicrobianos presentes em alimentos provenientes de animais tratados com esses medicamentos capazes de alterar a microbiota do TGI humano?; (2) quanto de resíduo de um antimicrobiano presente nos alimentos estaria disponível, livre e de forma ativa, nas porções inferiores do TGI para interagir com as bactérias lá existentes?; (3) os resíduos dos antimicrobianos seriam capazes de selecionar microrganismos resistentes no TGI dos consumidores destes produtos?

Do que foi visto aqui depreende-se que, do ponto de vista regulatório, a segurança dos resíduos de antimicrobianos em alimentos de origem animal é tratada de forma diferenciada dos outros medicamentos de uso em Medicina Veterinária, englobando respostas satisfatórias às questões suscitadas. O *Codex alimentarius* vem analisando esta questão por meio do estabelecimento de uma fórmula adicional para o cálculo da IDA, neste caso assim definida: "a maior quantidade de resíduos de um antimicrobiano que pode ser encontrada no TGI sem que se observe uma pressão de seleção sobre as bactérias da microbiota". A fórmula é a seguinte:

$$\text{IDA} = \frac{\text{CIM}_{50}\ \text{modal (mg/m}\ell) \times \text{MCF (g)}}{\text{FD} \times \text{FS} \times \text{peso (kg)}}$$

Em que CIM_{50}: concentração de um antimicrobiano que inibe 50% do crescimento de uma bactéria representativa do TGI humano; CIM_{50} modal: a moda dos valores de CIM_{50} calculados para as bactérias mais representativas do TGI humano; MCF: média do conteúdo fecal humano/dia (220 g); FD: fração do antimicrobiano disponível no TGI; FS: fator de segurança (varia de 10 a 100); peso: média de peso corporal humano (60 kg).

Para o cálculo dos CIMs são realizados ensaios *in vitro* e *in vivo,* nos quais se analisam os efeitos dos antimicrobianos sobre as espécies mais representativas de bactérias do TGI humano. Dos métodos *in vitro* destacam-se pela importância e frequência de uso: culturas isoladas de bactérias e sistemas de cultura contínua ou semicontínua; daqueles *in vivo* chamam a atenção pela relevância os realizados com animais de laboratório convencionais e, principalmente, aqueles que empregam animais de laboratório adaptados – *human flora associated* (HFA). Neste último caso, animais obtidos por cesariana em ambientes livres de germes têm o seu TGI colonizado pelas espécies mais representativas de microrganismos da microbiota do TGI humano.

QUADRO 51.10 Antimicrobianos autorizados para o uso terapêutico, metafilático ou profilático em Medicina Veterinária no Brasil.

Antimicrobiano	Espécie
Ácido nalidíxico	Bovinos, suínos, aves e coelhos
Ácido oxolínico	Bovinos, suínos, aves, coelhos e peixes
Amoxicilina	Bovinos, suínos, aves, coelhos, cães, caprinos, ovinos e gatos
Ampicilina	Bovinos, suínos, aves, cães, caprinos, ovinos, gatos e equinos
Apramicina	Bovinos, suínos e aves

Azitromicina	Cães e gatos
Bacitracinas (de zinco e metileno dissalicilato)	Bovinos, suínos, aves, cães, gatos e equinos
Benzilpenicilina benzatina	Bovinos, suínos, aves, cães, caprinos, ovinos, gatos e equinos
Benzilpenicilina potássica	Bovinos, suínos, aves, cães, caprinos, ovinos, gatos e equinos
Benzilpenicilina procaína	Bovinos, suínos, aves, cães, caprinos, ovinos, gatos e equinos
Canamicina	Bovinos, suínos, aves, caprinos, ovinos, cães e gatos
Cosamicina	Suínos e aves
Cefradoxila	Cães e gatos
Cefquinona	Bovinos e suínos
Ceftiofur	Bovinos, suínos e aves
Ciprofloxacino	Bovinos, ovinos, caprinos, suínos e aves
Clortetraciclina	Bovinos, suínos, aves, caprinos, ovinos e equinos
Cloxacina	Bovinos
Colistina	Bovinos, suínos, aves, coelhos, cães, caprinos, ovinos, gatos e equinos
Danofloxacino	Bovinos, suínos e aves
Di-hidroestreptomicina	Bovinos, suínos, aves, cães, caprinos, ovinos, gatos e equinos
Dimerazol	Bovinos, suínos, aves e coelhos
Dimetridazol	Cães e gatos
Doxiciclina	Bovinos, suínos e aves
Enrofloxacino	Bovinos, suínos, aves, cães, caprinos, ovinos e gatos
Eritromicina	Suínos e aves
Espectinomicina	Bovinos, suínos, aves, cães, caprinos, ovinos e gatos
Espiramicina	Bovinos, suínos, aves, cães e gatos
Estreptomicina	Bovinos, suínos, aves, cães, caprinos, ovinos, gatos e equinos
Etobapato	Aves
Florfenicol	Bovinos e aves
Flumequina	Suínos e aves
Fosfomicina	Suínos e aves
Furaltadona	Bovinos, suínos e aves
Gentamicina	Bovinos, suínos, aves, cães, caprinos, ovinos, gatos e equinos
Halquinol	Cães e gatos

Isoniazida	Bovinos, suínos, caprinos, ovinos, cães e gatos
Leucomicina	Suínos e aves
Lincomicina	Bovinos, suínos, aves, cães, caprinos, ovinos e gatos
Narasina	Bovinos, suínos e aves
Neomicina	Bovinos, suínos, aves, coelhos, cães, caprinos, ovinos, gatos e equinos
Norfloxacino	Bovinos, suínos, aves, cães, caprinos, ovinos, gatos e equinos
Novobiocina	Bovinos
Orbifloxacino	Cães e gatos
Oxitetraciclina	Bovinos, suínos, aves, coelhos, cães, ovinos, caprinos, gatos e equinos
Pirlimicina	Bovinos
Sulfacloropiridazina	Bovinos, suínos, aves, caprinos e ovinos
Sulfadiazina	Bovinos, suínos, aves, coelhos, cães, caprinos, ovinos, gatos e equinos
Sulfadimetoxina	Bovinos, suínos, aves, coelhos, cães, caprinos, ovinos, gatos e equinos
Sulfadimidina	Suínos e aves
Sulfadoxina	Bovinos, suínos, aves, ovinos e equinos
Sulfaguanidina	Bovinos, aves, cães, caprinos, ovinos, gatos e equinos
Sulfaisoxazol	Suínos e aves
Sulfamerazina	Bovinos, suínos, aves, cães, caprinos, ovinos, gatos e equinos
Sulfametazina	Bovinos, suínos, aves, cães, caprinos, ovinos, gatos e equinos
Sulfametoxazol	Bovinos, suínos, aves, cães, caprinos, ovinos, gatos e equinos
Sulfametoxipiridazina	Bovinos, suínos, aves, cães, caprinos, ovinos, gatos e equinos
Sulfaquinoxalina	Bovinos, suínos, aves, coelhos e ovinos
Sulfatiazol	Bovinos, suínos, aves, cães, caprinos, ovinos, gatos e equinos
Tetraciclina	Bovinos, suínos, aves, coelhos, cães, caprinos, ovinos, gatos e equinos
Tiamulina	Suínos e aves
Tianfenicol	Bovinos, suínos e aves
Tilmicosina	Bovinos, suínos e aves
Tilosina	Bovinos, suínos, aves, caprinos e ovinos
Tilvalosina	Suínos e aves

Fica assim evidente que o *Codex* chega a dois valores de IDA para os antimicrobianos, calculados por meio

de métodos toxicológicos (ver *Capítulo 47*) e microbiológicos (fórmula anterior), respectivamente. O menor deles é aquele escolhido para a fixação dos LMRs para estes medicamentos. O Quadro 51.11 traz algumas IDAs já calculadas, empregando-se as metodologias microbiológicas e toxicológicas.

CONTROLE DA QUALIDADE DA RAÇÃO ANIMAL

A Comissão do *Codex alimentarius* da FAO/OMS, atendendo solicitações advindas de diferentes países e, também, da Organização Mundial da Saúde Animal (OIE) e da Organização Mundial do Comércio (OMC), produziu um documento destinado a reduzir ou eliminar os riscos de transferência – para o ser humano – de resíduos de produtos veterinários, como de antimicrobianos, e de doenças passíveis de serem veiculadas por produtos de origem animal, por intermédio de medidas de prevenção, eliminação e controle da alimentação fornecida aos animais de produção por meio da ração. Especificamente, o documento elaborado pretende proteger a saúde dos consumidores pela fixação de normas de "Boas Práticas de Alimentação Animal" durante as etapas de produção, obtenção, manuseio, estoque, processamento e distribuição de alimentos e de ingredientes de alimentação oferecidos aos animais de produção. Nesse sentido, as recomendações deste código deverão ser aplicadas a todos os tipos de alimentos fornecidos aos animais, sejam eles obtidos no campo (como milho, soja, algodão, sorgo etc.) ou industrializados (rações com ou sem medicamentos, premixes, concentrados, núcleos, aditivos etc.).

QUADRO 51.11 Sumário de ingestões diárias aceitáveis (IDAs) calculadas por métodos toxicológicos e microbiológicos.

	IDA (mg/60 kg)	
Antimicrobiano	**Microbiológica**	**Toxicológica**
Clindamicina	0,013	–
Danofloxacino	–	0,002
Enrofloxacino	0,014	0,03
Espectinomicina	0,004	0,007
Espiramicina	0,003	0,007
Estreptomicina	0,004	0,006
Flumequina	0,006	0,003
Gentamicina	0,002	–
Lincomicina	0,003	–
Neomicina	0,002	0,006
Novobiocina	0,004	–
Tetraciclina	0,003	0,005
Tianfenicol	0,005	0,006
Tilmicosina	0,004	0,004

No que concerne aos aditivos zootécnicos, diz o documento que há necessidade de que tenham sido previamente testados quanto ao risco para a saúde dos consumidores; nesse caso, deverão ser usados apenas

e tão somente aqueles que estejam de acordo com as legislações existentes no país, obedecendo-se às prescrições aprovadas pelas autoridades governamentais para os mesmos (no Brasil, pelo MAPA). No caso específico dos antimicrobianos, eles somente poderão ser administrados aos animais na forma de "rações medicadas" se este uso estiver em conformidade com as normas internacionais estabelecidas pelo *Codex alimentarius* (Código Internacional de Práticas para o Controle do Uso de Medicamentos Veterinários). Assim, e ainda que o princípio ativo seja o mesmo, é necessário distinguir claramente os medicamentos veterinários que têm uso terapêutico ou metafilático daqueles usados profilaticamente ou como aditivos zootécnicos melhoradores do desempenho, de forma a evitar o uso indevido. Finalmente, recomenda-se que os antimicrobianos sejam usados como aditivos de alimentação somente após análise dos riscos associados a este uso, incluindo-se aqui o emprego de medidas consensuais que evitem resíduos acima dos LMR e reprimam a resistência bacteriana. Há recomendação específica da FAO/OMS/OIE para que não se usem de forma profilática ou como aditivos em rações medicadas para animais de produção aqueles antimicrobianos rotulados como criticamente importantes para a Medicina Humana e Veterinária: macrolídios, quinolonas, fluoroquinolonas e cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações (ver adiante).

A QUESTÃO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

A resistência bacteriana é o fenômeno biológico que possibilita aos microrganismos a capacidade de multiplicação ou persistência na presença de níveis terapêuticos do antimicrobiano em questão. Algumas espécies de bactérias apresentam resistência natural ou intrínseca a certos antimicrobianos, como é o caso da resistência de bacilos gram-negativos (*Escherichia coli, Proteus*) à penicilina G. A forma mais preocupante de resistência, entretanto, é a resistência denominada adquirida. Pode ocorrer pela aquisição de genes de resistência (normalmente situados em elementos transmissíveis, como plasmídios ou transpósons), por recombinação de DNA exógeno no cromossomo da bactéria ou ainda por mutação (ver *Capítulo 33*). Assim, caso a bactéria adquira resistência, poderá multiplicar-se na presença do antimicrobiano em questão e, ao ocupar o nicho deixado pela população de bactérias sensíveis, tornar-se a variante dominante da espécie.

Existem evidências de que o uso de antimicrobianos em Medicina Humana ou em Medicina Veterinária esteja relacionado ao aparecimento de cepas de microrganismos resistentes a eles; por este motivo, não causa espanto a informação de que o uso de antimicrobianos em agropecuária tenha sido associado ao aparecimento de resistência bacteriana. Na verdade, este fato tem sido discutido desde a introdução do uso destes medicamentos como aditivos ou como medicação preventiva em Medicina Veterinária. Assim, já em 1969, o Comitê Swann, reunido na Inglaterra para analisar a questão do aparecimento de surtos de salmonelose, recomendava que os antimicrobianos usados como aditivos em produção animal fossem diferentes daqueles de emprego terapêutico, seja humano ou veterinário. Neste sentido, por solicitação da Food and Drug Administration (FDA) – órgão de registro de medicamentos nos EUA –, a Academia Nacional de Ciências dos EUA analisou a questão, publicando um artigo em 1980, em que afirma serem os dados científicos disponíveis à época insuficientes para confirmar ou refutar os postulados prejuízos à saúde humana, decorrentes do uso de antimicrobianos em animais. A partir disso, a questão vem sendo exaustivamente analisada pela comunidade científica internacional, como a OMS, a OIE, o *Codex Alimentarius*, a FDA, entre outros, em busca de soluções para o problema, conforme será descrito posteriormente.

Se, por um lado, parece óbvio que não se possam emprestar raciocínios simplistas à questão do manejo dos animais de criação, incluindo-se aqui a medicação e os aditivos que recebem, por outro não se pode relegar a segundo plano a questão indiscutível do aparecimento de algumas formas de resistência bacteriana, em especial em bactérias passíveis de veiculação através de alimentos como *Salmonella* spp., *Escherichia coli* e *Campylobacter* spp., conforme será visto adiante. Por certo, o uso de antimicrobianos em Medicina Veterinária não é o único dos fatores envolvidos com a constatação do aparecimento de bactérias resistentes em nosso e em outros países; no entanto, a questão é multidisciplinar, passa por este uso e deve ser abordada com a relevância e o cuidado que a situação exige. A questão será analisada dentro de dois enfoques maiores: (1) resíduos de antimicrobianos em alimentos e o possível aparecimento de resistência bacteriana no TGI humano; e (2) aquisição de bactérias resistentes a partir de alimentos de origem animal. Será abordado cada um deles, separadamente, por merecerem reflexões individuais.

Resíduos de antimicrobianos em alimentos e o possível aparecimento de resistência bacteriana no TGI humano

A microbiota do TGI é formada por uma comunidade complexa, porém relativamente estável, de microrganismos, cujo número ultrapassa 10^{11} bactérias por grama de conteúdo fecal, sendo representada por mais de 400 espécies diferentes. Delas, aproximadamente 80% são anaeróbicas, representando cerca de 30 espécies diversas. Dentre as bactérias predominantes no TGI humano, destacam-se aquelas dos gêneros *Bacteroides* spp., *Eubacterium* spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp., *Ruminococcus* spp., *Peptococcus* spp. e *Peptostreptococcus* spp. Sabe-se ser esta microbiota um componente essencial da fisiologia humana, visto representar uma barreira natural contra a colonização do TGI por bactérias patogênicas; ela também participa ativamente dos processos de digestão dos alimentos e do metabolismo de medicamentos, xenobióticos e nutrientes.

Neste contexto, há evidências de que a exposição de um organismo a doses terapêuticas de antimicrobianos administrados por tempo prolongado pode levar a uma perturbação da microbiota normal do TGI, com repercussões no metabolismo de substâncias endógenas e exógenas e na suscetibilidade a patógenos como *Salmonella* spp., *Campylobacter* e *Escherichia coli*. Este efeito, que é mais evidente quando o uso terapêutico dos antimicrobianos é feito pela via oral, pode também desenvolver pressão de seleção sobre a microbiota indígena do TGI, de tal maneira a aumentar o potencial para o desenvolvimento ou a aquisição de resistência a esses antimicrobianos ou a outros do mesmo grupo ou que apresentam idêntico mecanismo de ação. Essa observação confirmada por diversos pesquisadores leva obviamente à questão do possível impacto sobre a microbiota do TGI humano dos resíduos de antimicrobianos usados em animais de produção.

A prática do cálculo dos valores de IDA e de LMR para os antimicrobianos por intermédio da fórmula microbiológica especificada anteriormente tem revelado que o valor de IDA calculado por meio dela é, em geral, menor que aquele capaz de induzir colonização às principais bactérias do TGI humano (ver Quadro 51.11).

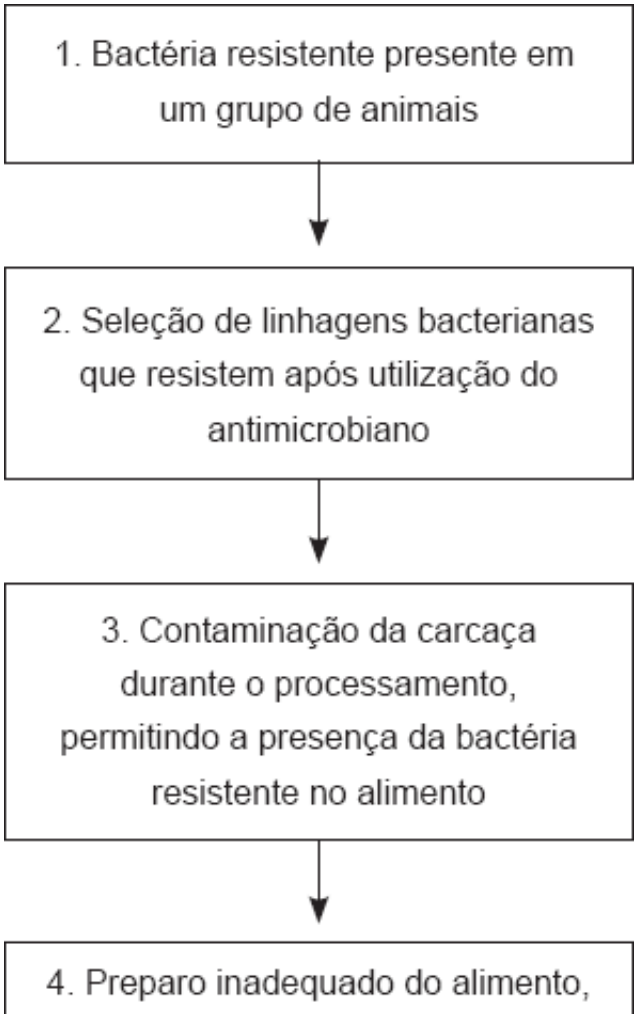
O Quadro 51.12 mostra alguns tipos de resistência bacteriana já relatados para antimicrobianos usados em animais de produção, bem como o possível desenvolvimento de resistência cruzada.

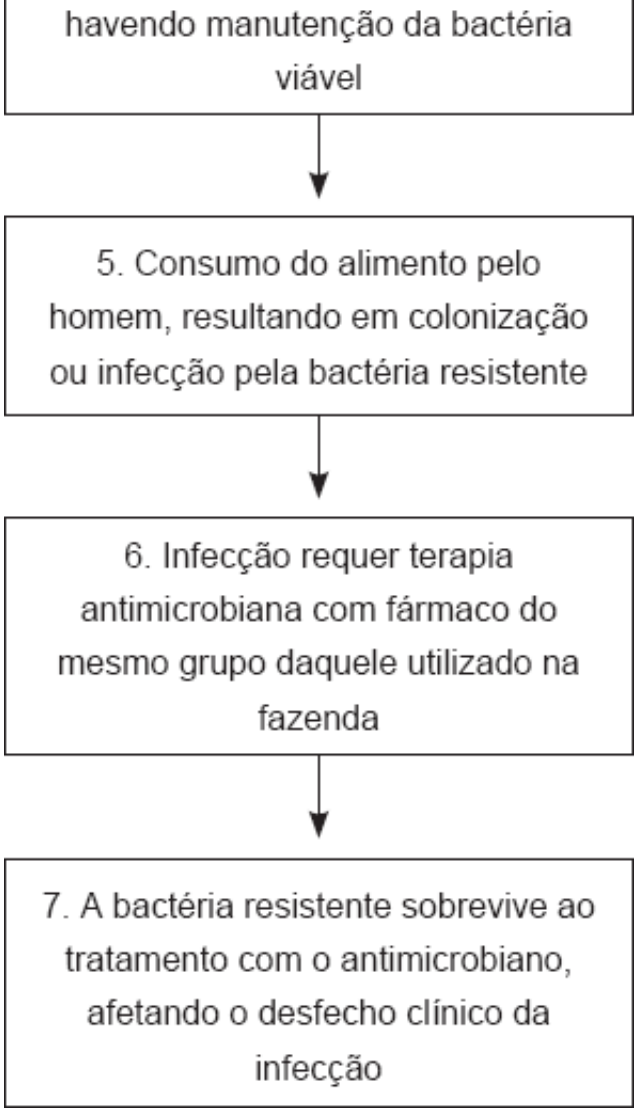
Aquisição de bactérias resistentes a partir de alimentos de origem animal

Normalmente adquire-se um grande número de microrganismos com a ingestão de alimentos. A imensa maioria da microbiota do meio ambiente e dos alimentos é completamente inofensiva ao homem. Em geral, apenas os germes que têm características de patogenicidade são capazes de causar manifestações patológicas no organismo, ou então isto ocorre quando um grande número de agentes considerados oportunistas é ingerido, alterando-se a microbiota do TGI. Assim, uma vez instalados, determinam distúrbios gastrintestinais por comprometer o seu funcionamento normal. De qualquer forma, vale ressaltar que, para que a enfermidade se instale, o agente deve superar os mecanismos de defesa do organismo, quais sejam: (1) pH e enzimas estomacais; (2) enzimas, muco, peristaltismo, microbiota normal e sistema imune (GALT: macrófagos e imunoglobulina A (IgA) nos tecidos e epitélio intestinal, e neutrófilos e IgC e IgM circulatórios). As doenças podem ser classificadas em intoxicação e infecção. Interessam aqui, no momento, as infecções do TGI, visto que poderiam ser causadas por alimentos contaminados com bactérias resistentes aos antimicrobianos. De fato, o uso por tempo prolongado de um antimicrobiano como aditivo pode exercer uma pressão de seleção de modo a favorecer o aparecimento de cepas mutantes que não apenas resistem às suas ações, como também podem transmitir a resistência a outras bactérias. Entretanto, deve-se considerar que a ocorrência de uma infecção causada por microrganismo resistente de origem animal depende de uma cadeia de eventos sucessivos, conforme ilustrado na Figura 51.7. Linhagens resistentes da espécie capaz de causar infecção no homem devem ser selecionadas nos animais tratados com antimicrobianos e, posteriormente, contaminar a carcaça durante seu processamento no abatedouro. A bactéria precisa então sobreviver às condições de preparo do alimento (p. ex., calor, condimentos) e às barreiras do sistema imunitário e do TGI humano, apresentando característica de patogenicidade. Instalada a infecção no homem, o tratamento deverá requerer antibióticos do mesmo grupo farmacológico para o qual as linhagens presentes nos animais haviam adquirido resistência, resultando em insucesso terapêutico.

QUADRO 51.12 Resistência bacteriana já relatada para antimicrobianos de uso em avicultura.

Antimicrobiano	Resistência adquirida	Resistência cruzada com antibiótico de uso humano
Avilamicina	*Enterococcus faecalis*	Everminomicina
	E. faecium	
Flavomicina	*E. faecium*	Colistina
Avoparcina	*E. faecium*	Vancomicina
Monensina	*Enterococcus*	Não
Tilosina e espiramicina	*Pneumococcus*	Eritromicina
Lincomicina	*Coliformes*	Eritromicina
	Campylobacter	
	Staphylococcus aureus	
	E. faecium	
	E. faecalis	
Carbadox/olaquindox	*Escherichia coli*	Quinolonas
Salinomicina/virginamicina	*Enterococcus*	Quinopristina e dalfopristina





■ **Figura 51.7** Sequência de eventos que condicionam a aquisição de bactérias resistentes pelo homem por meio da cadeia alimentar.

Na sequência serão apresentados alguns exemplos de bactérias que podem contaminar alimentos e serem, desta forma, transmitidas dos animais para o homem.

Bactérias resistentes veiculadas por alimentos de origem animal

Com base no que foi anteriormente colocado, surge a seguinte indagação: quais são as bactérias resistentes de origem animal que poderiam atingir o ser humano por meio da contaminação dos alimentos que produzem ou de suas carcaças após o abate?

Há consenso internacional, neste sentido, de que a maior preocupação está representada pelas seguintes bactérias: *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. e *Enterococcus* spp., sobre os quais teceremos breves considerações.

As salmonelas são bacilos gram-negativos pertencentes à família Enterobacteriaceae, frequentemente isoladas do trato intestinal de seres humanos e animais e, também, do meio ambiente. O gênero pode ser dividido em tipos sorológicos de acordo com a presença de antígenos bacterianos específicos. Assim, estão descritos acima de 2.300 sorotipos diferentes, alguns deles adaptados a determinada espécie, como a *Salmonella gallinarum* das aves; outros, como a *Salmonella typhimurium*, distribuídos de forma generalizada, infectando o homem e várias espécies animais. A ingestão de alimentos (carne bovina, suína, carne de frango, ovos) ou de água contaminada por fezes de origem humana ou animal é a forma mais comum da infecção. Sua gravidade varia de acordo com o sorotipo da salmonela, podendo ocorrer febre entérica, bacteriemia, infecções focais (hepáticas, neurológicas, esplênicas) e, muito frequentemente, enterocolite. A *Salmonella typhimurium*

DT104, por exemplo, possui alta virulência ao homem e aos animais e apresenta resistência a vários antimicrobianos (ampicilina, cloranfenicol, estreptomicina, sulfonamidas, tetraciclina). Já foi isolada em casos de diarreia de bovinos e de seres humanos, em gatos, em ovos e até mesmo em sorvetes, sendo adquirida pela ingestão de alimentos contaminados. Um outro exemplo refere-se à *Salmonella newport*, responsável por um surto relatado na Califórnia, em 1985, e relacionado à ingestão de carne moída, no qual a cepa epidêmica foi isolada, por meio de estudos de rastreabilidade, em vários pontos da cadeia alimentar: no hambúrguer, nos abatedouros, nas fazendas e, finalmente, nos próprios animais doentes.

Escherichia coli é também um bacilo gram-negativo da família Enterobacteriaceae. Trata-se de agente comensal, que coloniza o sistema gastrintestinal dos indivíduos e que pode, sob condições predisponentes (imunossupressão, quebra de barreiras do tubo digestivo), causar infecções. Há, também, cepas patogênicas que, mesmo em indivíduos sadios, provocam síndromes que incluem infecções urinárias, septicemias, meningites e doenças entéricas ou diarreicas. Assim, entre as várias categorias desta espécie que estão relacionadas com infecções intestinais, assume importância a *Escherichia coli* êntero-hemorrágica (EHEC), cujo sorotipo predominante é o O:157:H7. Tais infecções ocorrem frequentemente após ingestão de carne moída contaminada, principalmente de origem bovina, embora carne de aves, ovinos, suínos, alimentos ácidos, frutas, vegetais, iogurte e a própria água também estejam relacionados com a veiculação da cepa. A infecção em seres humanos caracteriza-se por diarreia sanguinolenta, possivelmente associada a lesões causadas por citotoxinas – verotoxinas ou toxinas tipo *Shiga* (SLTs) –, podendo ocorrer evolução do quadro para a denominada síndrome hemolítica-urêmica.

Microrganismos do gênero *Campylobacter*, por sua vez, são bacilos gram-negativos curvos ou espiralados que podem colonizar o sistema digestório de diversas espécies, incluindo frangos, suínos, perus e animais de estimação. Assim como as salmonelas, são considerados bactérias zoonóticas. As espécies *Campylobacter jejuni* e *Campylobacter coli* podem causar enterites e síndromes diarreicas agudas em seres humanos, que surgem após ingestão de alimentos (carnes de aves, leite cru) ou de água contaminada. Atualmente tem sido muito discutida a possível relação entre o uso de fluoroquinolonas em animais produtores de alimento e o aumento da resistência destas bactérias a antimicrobianos de uso humano do mesmo grupo farmacológico. Neste sentido, a FDA conduziu processo de análise de risco a respeito, concluindo que o uso veterinário de enrofloxacino e sarafloxacino deveria ser suspenso nos animais de produção.

Considerando-se os cocos gram-positivos do gênero *Enterococcus*, destacam-se as espécies *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis*. São considerados agentes comensais, frequentemente isolados da microbiota do intestino grosso de seres humanos e animais e, também, do meio ambiente (solo, água, alimentos e fezes de diversas espécies). Após adquirirem resistência aos antibióticos glicopeptídios – enterococo resistente à vancomicina (ERV) – ganharam grande relevância na área médica. Podem, assim, provocar surtos de infecção hospitalar de difícil controle, causando infecções graves e de limitadas opções terapêuticas. Estudos anteriores, neste sentido, mostraram que o emprego de avoparcina – aditivo de rações com estrutura semelhante à vancomicina – pode selecionar ERVs em aves e suínos, o que incluiu estes animais na cadeia epidemiológica da bactéria. Embora não haja consenso sobre a real contribuição da área veterinária quanto à epidemiologia dos ERVs, vários países, incluindo o Brasil, optaram por suspender o uso deste aditivo.

De grande relevância para os dias de hoje seria, também, a contaminação de alimentos através de formas resistentes de *Mycobacterium* spp., visto que é de conhecimento geral estar a tuberculose de volta e, desta feita, muitas vezes causada por microrganismos resistentes aos antibióticos usados comumente em sua terapia.

Análise de risco

Foi exposto que algumas bactérias de origem animal representam maior preocupação quanto à possibilidade de causarem infecções humanas. Torna-se necessário avaliar, também, o uso de qual antimicrobiano representaria risco à saúde humana. A resposta pode ser alcançada por intermédio de processo que recebe a denominação de análise de risco e contempla, assim, ações de avaliação, gerenciamento e comunicação do risco, sobre as quais serão feitas breves considerações. Entenda-se, neste momento, que risco é “a probabilidade da ocorrência de um efeito ou ação”, e que não existe risco zero. Risco zero é certeza e isto não existe no campo da ciência, visto que trabalha com a probabilidade de uma ocorrência. Por certo, há que se compreender

também, que o título análise de risco simplifica o que realmente se faz: uma análise dos riscos *versus* os benefícios ligados a um determinado procedimento, uma vez que o ser humano jamais correria um risco não houvesse benefícios ligados ao que está sendo analisado. Há, portanto, que se entender que o uso de antimicrobianos como aditivos ou de forma profilática oferece algum tipo de benefício aos animais de produção e aos produtores rurais (ver anteriormente), o que justifica plenamente a realização de análises de risco para este uso.

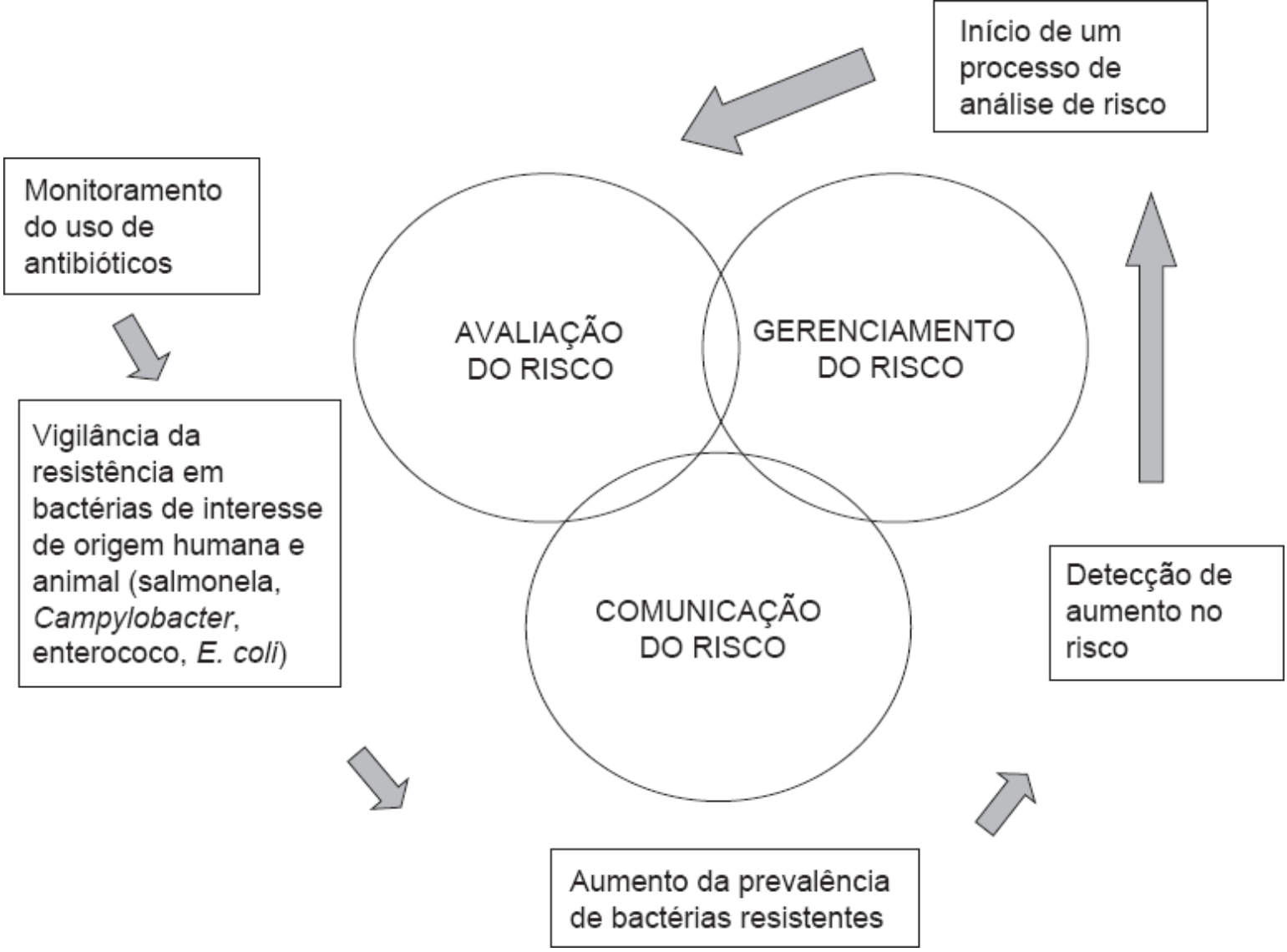
A primeira etapa de uma análise de risco consiste em avaliar, conforme citou-se, o risco à saúde humana relacionado ao uso veterinário de determinado antimicrobiano. Risco, neste caso, seria representado pela perda de eficácia de antimicrobianos de uso humano em decorrência do uso veterinário da molécula capaz de desencadear resistência aos antimicrobianos. Desta forma há, inicialmente, identificação e caracterização do perigo, ou seja, define-se a bactéria que constitui o risco e as consequências da doença por ela causada, em termos de gravidade e de recursos terapêuticos, estimando-se as taxas de letalidade, morbidade e mortalidade relacionadas. Verificam-se, também, o nível de exposição das pessoas, o nível de contaminação dos alimentos e as formas de comercialização e consumo.

Com base nas informações geradas nesta primeira etapa, inicia-se a fase de gerenciamento do risco. São propostas ações para sua redução que incluem, por exemplo, instruções para o uso prudente do antimicrobiano, restrições de uso ou mesmo revogação de registro. O impacto resultante da implementação dessas medidas é avaliado, possibilitando redirecionamento de ações com vista a melhor administrar o risco.

A comunicação do risco, terceira etapa do processo, é então desencadeada. Visa transmitir informações relativas ao próprio processo de análise de risco, promovendo, assim, um intercâmbio de conhecimentos que busquem conscientizar os indivíduos quanto ao risco em questão.

Cabe destacar que o sucesso de um processo de análise de risco implica a execução organizada das etapas de avaliação, gerenciamento e comunicação do risco, pois cada uma delas irá gerar informações necessárias para a execução das demais. Além disso, conforme descrito na Figura 51.8, é de grande importância manter investigações permanentes sobre o volume de uso de antibióticos e sobre a prevalência da resistência microbiana, de modo a identificar o foco de ação do processo de análise de risco, em termos de espécie animal, microrganismo e antibiótico.

Interessante comentar que a avaliação do perigo é sempre feita de forma científica, isto é, embasada em dados cientificamente obtidos, enquanto o gerenciamento do risco pode embasar-se nas informações científicas geradas na primeira fase do processo ou resultar de outras fontes como: políticas, econômicas, de prevenção etc. A Organização Internacional do Comércio (OIC), que regula o comércio internacional de alimentos (inclusive os de origem animal), embasa suas decisões nas recomendações do *Codex alimentarius* da FAO/OMS. Desse modo, a OIE tem a ciência como pilar básico para suas deliberações e assim o faz para evitar que medidas ditas “protecionistas” sejam tomadas por parte de alguns países importadores, que muitas vezes usam argumentos técnicos para justificar suas decisões de caráter político/econômico/administrativo, sem que estes tenham o devido respaldo científico.



■ **Figura 51.8** Etapas do processo de análise de risco relacionado com o uso de antibióticos em animais.

Conforme será descrito a seguir, a cidade de Roma sediou em 2007 um encontro sobre resistência microbiana que reuniu especialistas da FAO, OIE e OMS para avaliar antimicrobianos utilizados na área médica e veterinária. Nesse mesmo encontro foram avaliados critérios para priorização de estudos de análise de risco, cientificamente embasados, sobre a combinação de três enfoques: *commodity*, isto é, um produto de uma espécie de animal, o agente antimicrobiano e o patógeno transmitido via cadeia alimentar. A Figura 51.9 exemplifica esta proposta, que será discutida mais adiante. Foram consideradas relevantes as seguintes questões:

- O antimicrobiano utilizado em veterinária é o tratamento de escolha para infecções alimentares de humanos?
- Qual a incidência da infecção alimentar?
- Qual a gravidade da infecção alimentar?
- O agente antimicrobiano é um tratamento usual para o patógeno em questão?
- Em quais espécies de animais o agente antimicrobiano é utilizado?
- Qual o volume utilizado e qual a via de administração empregada?
- Existem dados de monitoramento sobre resistência microbiana?
- Qual a frequência de utilização, volume e modo de uso, incluindo via de administração, esquema posológico e duração do tratamento?
- O antimicrobiano é utilizado para doenças veterinárias comuns ou graves?
- Há uso do antimicrobiano fora dos padrões recomendados?

- O antimicrobiano é utilizado sem prescrição veterinária?
- Há evidências de aumento da resistência em bactérias isoladas de seres humanos, alimentos e animais?
- Qual o volume de consumo de acordo com as *commodities* de determinada espécie animal?
- Qual a extensão das *commodities* em termos de comércio internacional?
- Qual a prevalência da bactéria de origem alimentar nos diferentes alimentos?
- Qual o potencial do agente antimicrobiano e da bactéria resistente de persistirem no ambiente?
- Qual o potencial de disseminação ambiental?

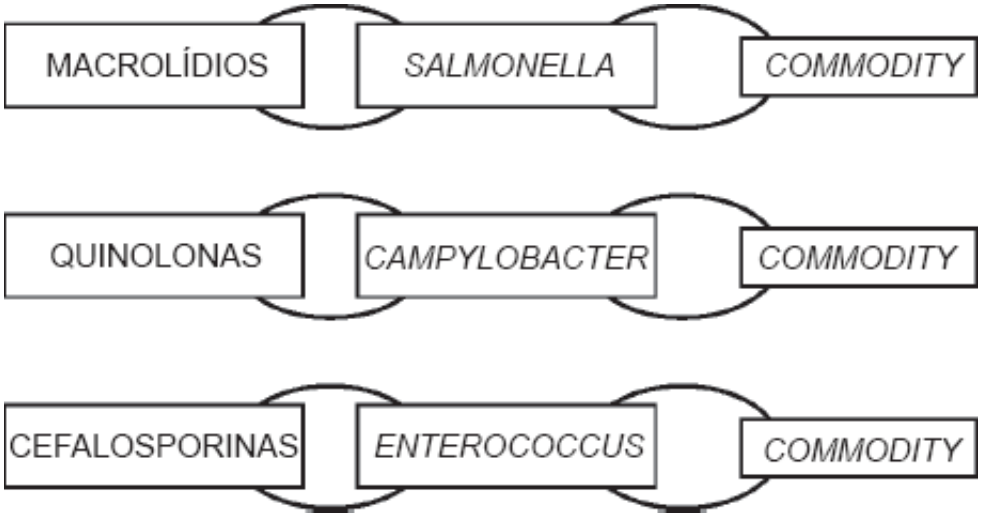


Figura 51.9 Exemplo de combinação a ser proposta pela FAO/OMS e OIE para realização de análises de risco relacionadas ao desenvolvimento de resistência bacteriana. Note nesta figura que o antimicrobiano deve estar na lista daqueles considerados criticamente importantes para Medicina Veterinária e Humana (quinolonas e fluoroquinolonas, macrolídios e cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações). As *commodities* deverão ser aquelas mais consumidas e comercializadas no mundo (carnes de frango, de suíno e de aves, leite e ovos). As bactérias deverão ser preferencialmente aquelas que produzem as toxinfecções alimentares (*Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Enterococcus* spp.).

Atitudes e posições adotadas em relação à resistência bacteriana

Existe um consenso de que o uso de antimicrobianos, seja em Medicina Humana, seja em Medicina Veterinária, é fator de risco para o aumento da resistência microbiana. A este respeito, a maior dificuldade que se tem encontrado é demonstrar que linhagens de bactérias resistentes originaram-se, de fato, em animais, espraiando-se daí para os seres humanos. Muitos debates têm acontecido, nos últimos anos, a respeito desta questão, debates estes que continuarão ocorrendo porque nenhum estudo conseguiu até o momento quantificar e, portanto, demonstrar cientificamente e de forma irrefutável a relevância (ou percentual de participação) desta forma de transmissão.

Consequentemente, diferentes posicionamentos ou formas de gerenciamento vêm sendo tomados quanto ao uso veterinário de antimicrobianos, conforme se pode observar nos países da União Europeia e nos EUA. A União Europeia, por exemplo, decidiu suspender o uso de avoparcina, virginamicina, espiramicina, tilosina e bacitracina de zinco como aditivos zootécnicos em animais de produção, tentando, deste modo, minimizar a seleção de bactérias resistentes de importância médica. A partir de 2006, foram também retiradas mais quatro moléculas de aditivos, a saber: monensina, avilamicina, salinomicina e flavomicina. Curiosamente, deixaram de fora as fluoroquinolonas, de uso limitado nos EUA, muito provavelmente porque estes medicamentos não eram empregados como aditivos zootécnicos na Europa. Depreende-se, pois, que as autoridades de regulamentação europeias optaram por suspender o uso dos antimicrobianos como aditivos zootécnicos, por meio de uma atitude chamada de precaução. Deve-se ressaltar, no entanto, que os medicamentos antimicrobianos continuam a ter seu uso terapêutico e metafilático autorizado na Europa, mesmo que o princípio ativo que contenham tenha sido suspenso como aditivo. Os antimicrobianos com atividade anticoccidiana, por outro lado, continuam a ser

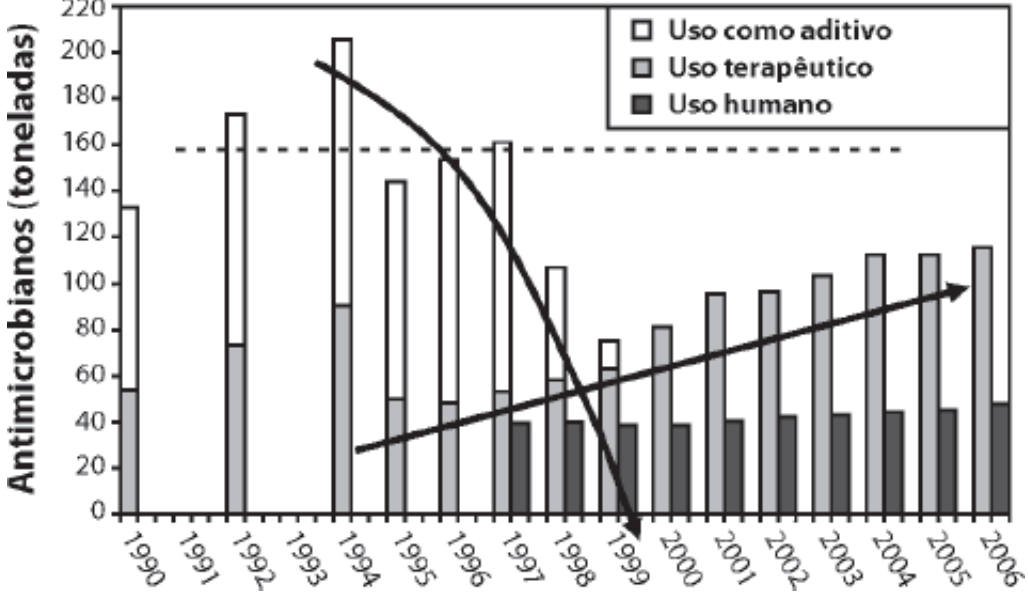
empregados como aditivos na Europa, isto é, foram excluídos da legislação anterior.

Esta atitude adotada pela União Europeia tem sido questionada em muitos países do mundo, pois não foi embasada em princípios científicos de análises de risco, mas, como comentado antes, em princípios de precaução.

Neste contexto, alguns dados gerados pelo relatório de 2006 do Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme (DANMAP) – Figura 51.10 – e relativos ao uso terapêutico de antimicrobianos na Europa após a remoção do uso de aditivos têm sido muito discutidos pela comunidade científica internacional. Uma leitura destes dados sugere que o uso terapêutico de antimicrobianos tenha aumentado na Europa após a remoção daquele feito na forma de aditivos. Dados atuais de literatura mostrando o aumento da incidência de enterites necróticas por *Clostridium* sp. em criações de aves e de suínos na Europa parecem justificar este fato.

Embora a retirada dos promotores de crescimento, com algumas exceções, tenha apresentado impacto positivo como medida de contenção da resistência microbiana, alguns países identificaram aumento de doenças infecciosas em certos rebanhos de criação intensiva após remoção destes aditivos. Apesar de não ser possível estabelecer nexo de causalidade entre a retirada dos aditivos ou da medicação preventiva e a ocorrência destas doenças houve, conforme ilustrado na Figura 51.10, aumento do consumo de antimicrobianos terapêuticos em alguns países, fato que será apreciado a seguir.

Sabe-se que os promotores de crescimento previnem a ocorrência de infecções microbianas, em particular a diarreia pós-desmame de suínos e a enterite necrótica por *Clostridium perfringens* em frangos. Neste sentido, os dados que mostram aumento do consumo de antimicrobianos com finalidade terapêutica após a retirada dos promotores de crescimento são de fato preocupantes, mas devem ser interpretados com muita cautela. Pode-se verificar que o aumento nos padrões de uso de antimicrobianos terapêuticos variou de acordo com o país avaliado, com a classe de antimicrobiano e com as espécies de animais de produção. Assim, foram selecionados para análise três países europeus que baniram os promotores de crescimento, Dinamarca, Noruega e Suécia. Na Dinamarca, o consumo de antimicrobianos terapêuticos praticamente dobrou nos anos em que foram retirados os promotores de crescimento, 1988-1999, e nos 2 anos subsequentes. Este uso foi particularmente alto em suínos na fase de desmame. Dados mais recentes obtidos no DANMAP 2006 mostram aumento no consumo de antimicrobianos com fins terapêuticos na Dinamarca, principalmente em criações de suínos. Porém, a produção suinícola aumentou 25% no mesmo período, fato que tende a elevar o consumo destes medicamentos. O uso de antimicrobianos terapêuticos em suínos obedeceu a três tendências distintas, de acordo com a classe do antimicrobiano: (1) aumento contínuo, para tetraciclinas, penicilinas sensíveis às betalactamases e cefalosporinas; (2) redução contínua, no caso de fluoroquinolonas e aminoglicosídios; e (3) aumento com pico em 2004/2005 seguido de redução, para macrolídios, lincosamidas, pleuromutilinas e outras penicilinas. Os autores colocam que as alterações observadas em 2004/2005 foram atribuídas a diretrizes terapêuticas das autoridades governamentais. O decréscimo no consumo de fluoroquinolonas entre 2001 e 2006 deveu-se a restrições no uso destes antimicrobianos impostas no ano de 2002. Um fator muito preocupante foi o aumento no uso de cefalosporinas, que saltou de 24 kg em 2001 para 98 kg em 2006, o que representa um aumento de 300%. Este aumento foi observado nas prescrições para suínos, particularmente em leitões, objetivando a terapêutica de distúrbios em extremidades, no sistema nervoso central e na pele. Segundo a atual classificação estabelecida no encontro da OIE, OMS e FAO realizado em 2007, cefalosporinas são antimicrobianos considerados criticamente importantes e o uso de cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações pode selecionar microrganismos produtores de betalactamases de espectro ampliado, conhecidas pela sigla ESBL – *extended-spectrum betalactamases*. Destaque-se que o isolamento de *E. coli* produtora de ESBL tem aumentado recentemente na Dinamarca. Também foi isolada de um suíno sadio a primeira linhagem de *Salmonella typhimurium* produtora de ESBL no ano de 2006. Quanto ao consumo de antimicrobianos em produção avícola, houve um aumento de 20% entre 2005 e 2006, quando foram prescritos 421 kg de compostos ativos. O antimicrobiano mais utilizado foi a amoxicilina, que respondeu por 84% do montante prescrito em 2006, seguido das fluoroquinolonas (21 kg). O consumo de antimicrobianos em perus aumentou de 93 kg para 194 kg entre 2005 e 2006, o que causou o maior impacto no crescimento do consumo observado em produção avícola nesse período. O consumo terapêutico especificamente em frangos de corte, no entanto, diminuiu 20% entre 2005 e 2006.



■ **Figura 51.10** Consumo terapêutico de antimicrobianos e de aditivos zootécnicos em animais de produção e quantidade de antimicrobianos prescritos em Medicina Humana na Dinamarca. Modificado do relatório DANMAP, 2006.

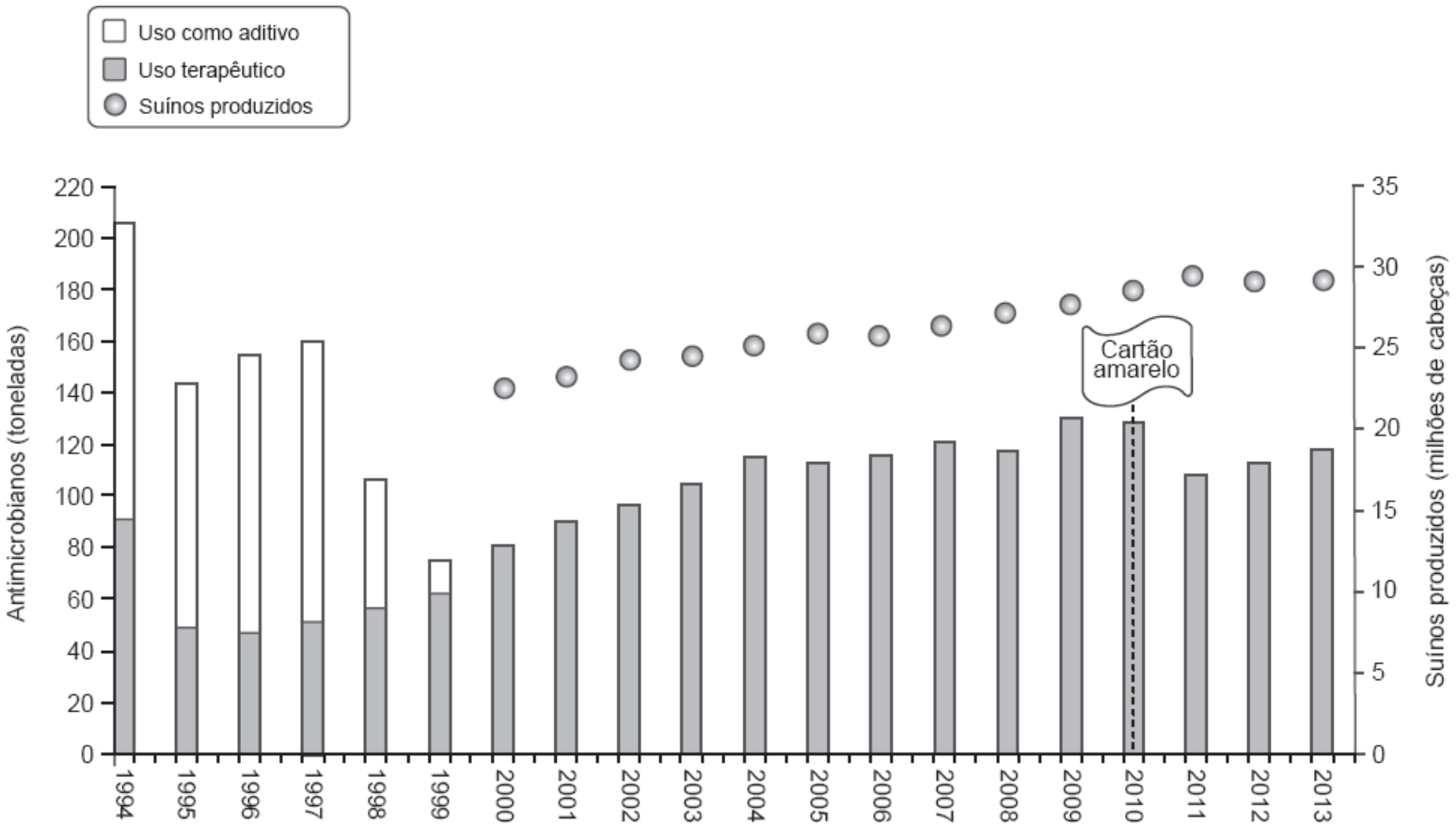
Outros relatórios do DANMAP foram publicados em 2013 e 2014. Este programa dinamarquês completou duas décadas em 2015 e continua sendo um dos mais bem-sucedidos projetos de monitoramento e controle de resistência em animais e no homem, portanto uma referência a ser considerada com toda atenção. Segundo artigo publicado anteriormente, três pilares sustentam este sucesso: (1) existência de dados claros, mostrando que o uso de antimicrobianos era um problema relevante; (2) a intenção política de reforçar a regulação do uso destas moléculas; (3) ações colaborativas entre os principais setores envolvidos: fazendeiros, pesquisadores e autoridades. A seguir, são apresentados comentários sobre a situação atual do uso de antimicrobianos e da resistência na Dinamarca.

Segundo o DANMAP 2013 e 2014, a maioria dos antimicrobianos está sendo empregada na produção de suínos, 76 a 78%, seguida dos bovinos com 10 a 11%. Na Dinamarca, a produção avícola consome tão somente 1% destes medicamentos. Em 2013 foi observado um consumo de 116 toneladas de antimicrobianos em animais, o que representa um aumento de 4% em relação ao ano anterior. A flutuação deveu-se a um aumento de uso destes medicamentos justamente na produção de suínos, na qual se emprega a maioria destes produtos. Segundo o relatório, mesmo com este aumento, o uso ainda se situa próximo ao observado em anos anteriores, como 2008. Os antimicrobianos que mais contribuíram para tal aumento foram as pleuromutilinas, como o tiamulina, e as tetraciclinas, cujas características farmacológicas foram apresentadas no *Capítulo 39*. Tais medicamentos foram empregados para medicação de quadros gastrintestinais. O aspecto positivo desse país refere-se ao baixo uso de cefalosporinas de 3ª e de 4ª geração e de fluoroquinolonas, considerados antimicrobianos criticamente importantes (Quadro 51.13). Deve-se citar que a Dinamarca se apresenta como grande exportador de carne suína. Este fato teve início em 2004; no ano de 2013, a Dinamarca havia exportado cerca de 9 milhões de cabeças de suínos de 15 a 50 kg de peso, fenômeno este conhecido como *Bacon boost*. A produção total de suínos naquele país é de 29 milhões de cabeças. A maior parte dos antimicrobianos usados em suínos – em particular as pleuromutilinas e tetracliclinas, concentra-se na fase do desmame; são administrados por via oral para tratamento de distúrbios gastrintestinais. Portanto, parte do aumento do consumo de antimicrobianos terapêuticos tem sido influenciada pelo aumento na produção suinícola, conforme mostra a Figura 51.11. Mesmo assim, o Ministério da Agricultura da Dinamarca mantém a vigilância sobre o uso destes medicamentos e instituiu o chamado “cartão amarelo” no ano de 2010, que são cartas de recomendação para produtores de suínos que estejam utilizando quantidades altas de antimicrobianos. Isto trouxe uma redução significativa de uso dos medicamentos, conforme observado nos anos seguintes (Figura 51.11). Em bovinos, o uso dominante de antimicrobianos foi relacionado ao tratamento de mastite. O relatório aponta uma redução do consumo total destes antimicrobianos no ano de 2013. Da mesma forma como ocorreu nos suínos, aqui também houve baixo uso e até declínio do consumo dos antimicrobianos criticamente importantes citados anteriormente.

Quanto à produção avícola, que contribuiu com apenas 1% do uso de antimicrobianos, houve um significativo aumento de 57% no consumo no ano de 2013. Isto deveu-se a doenças respiratórias ocorridas em perus e a diarreias em plantéis de frangos.

QUADRO 51.13 Antimicrobianos criticamente importantes utilizados nas áreas Médica e Médico-Veterinária.

Antimicrobianos criticamente importantes utilizados em Medicina Humana	Antimicrobianos criticamente importantes utilizados em Medicina Veterinária
Aminoglicosídios	Aminoglicosídios
Cefalosporinas – 3ª e 4ª gerações	Cefalosporinas – 3ª e 4ª gerações
Macrolídios	Macrolídios
Penicilinas – naturais, aminopenicilinas e antipseudomônicas	Penicilinas
Quinolonas	Quinolonas
Tetraciclinas (apenas tigeciclina)	Tetraciclinas
Ansamicinas	Fenicóis
Carbapenêmicos	Sulfas
Glicopeptídios	
Oxazolidinonas	
Estreptograminas	
Antimicrobianos utilizados unicamente para tratamento de tuberculose e outras micobacterioses	



■ **Figura 51.11** Uso de antimicrobianos na Dinamarca e produção de suínos, segundo relatório do Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme. DANMAP, 2013.

No tocante à resistência microbiana no ano de 2013, são feitos aqui comentários a respeito das formas mais preocupantes de resistência observadas nos microrganismos considerados zoonóticos, *Salmonella* e *Campylobacter*, e também naqueles indicadores, *Enterococci* e *Eschericia coli*. Com respeito a *Salmonella typhimurium* isolada de suínos, cerca de 70% apresentam resistência a ampicilina, estreptomicina, sulfonamida e tetraciclina. Este fato deve-se ao predomínio de um variante genético desta espécie, a *S. typhimurium* monofásica, com tendência à multirresistência. Quanto ao *Campylobacter jejuni*, a resistência a tetraciclinas em produção avícola e bovina praticamente não tem aumentado. A resistência a fluoroquinolonas em *C. jejuni* isolados de frango, entretanto, continua alta. Neste caso, a resistência é mais prevalente em isolados de carne de frango importada, atingindo 53%, em relação àquela observada em isolados de frangos produzidos na própria Dinamarca (20%). No que se refere aos enterococos, verifica-se resistência às tetraciclinas em isolados de *Enterococcus faecalis* obtidos de frangos (38%) e de suínos (91%). Este antimicrobiano tem sido largamente utilizado na produção de suínos para controle de infecções por *E. coli*. Este padrão de uso tem contribuído para a resistência vista em enterococos, bactérias estas que colonizam naturalmente o sistema digestório dos suínos. De maneira geral, a resistência aos antimicrobianos criticamente importantes mantém-se baixa na produção suinícola da Dinamarca. Finalmente, considerando a *E. coli*, a forma de resistência mais prevalente em frangos refere-se aos antimicrobianos sulfas e ampicilina (26%), seguida da resistência às fluoroquinolonas (6%). A resistência de *E. coli* em isolados de bovinos é baixa, ao contrário do que ocorre em suínos. O perfil de resistência particularmente importante em termos de saúde pública, denominado ESBL e já citado neste capítulo, continua sendo detectado em animais de produção. No ano de 2013, 6% dos isolados de *E. coli* de suínos foram classificados como ESBL, um percentual menor que o encontrado em anos anteriores na Dinamarca, mas ainda preocupante. Na carne de frango produzida nesse país, a prevalência de *E. coli* ESBL é maior, alcançando 25%. Deve-se citar que a ocorrência desta forma de resistência é menor na carne de animais produzidos na Dinamarca em relação àquela importada, o que pode refletir a parada voluntária de uso de cefalosporinas de 3ª geração nesse país, eliminando-se assim um fator de seleção para ESBL.

No que se refere aos EUA, houve um avanço significativo quanto ao posicionamento do país em relação ao uso de antimicrobianos em animais produtores de alimento. A orientação recente é de um gradual alinhamento às recomendações para contenção de resistência emanadas pela OIE/FAO/OMS, aspecto que será tratado a seguir. O documento publicado no ano de 2012 pela FDA, em colaboração com órgãos relacionados, traz recomendações de uso cauteloso dos antimicrobianos criticamente importantes na área médica (ver Quadro 51.13). Recomenda-se que se busque limitar, de maneira voluntária, o uso dos mesmos em animais produtores de alimento. A recomendação sustenta-se no argumento de que um menor consumo destes medicamentos irá reduzir a pressão seletiva para resistência microbiana, preservando-se assim a disponibilidade destes medicamentos para seu uso apropriado. Trata-se de uma decisão coerente, na medida em que a resistência microbiana é um fenômeno global, que não respeita fronteiras geográficas, fato que exige um esforço conjunto de todos os países signatários de entidades internacionais representativas, como OMS, OIE e FAO. Em 2013, os EUA voltaram a legislar sobre este assunto, tornando voluntária a interrupção de fabricação, distribuição, comércio e uso dos antimicrobianos como aditivos em animais de produção. Tanto quanto se sabe, embora voluntária, esta orientação vem resultando na suspensão gradativa do uso desses aditivos em função da pressão exercida pelos consumidores norte-americanos e pelas grandes redes de compradores de produtos de origem animal.

Países da América Latina como México, Chile, Uruguai, Colômbia, Costa Rica e Argentina vêm desaconselhando o uso dos aditivos zootécnicos em animais de produção, bem como o uso profilático dos mesmos, dificultando o registro de novas formulações para esta finalidade.

Propostas consensuais da FAO, da OIE e da OMS para contenção da resistência microbiana em animais

Nos últimos anos tem emergido uma forte tendência nos organismos internacionais no sentido de construir

propostas consensuais para contenção da resistência, uma vez que o tema é multidisciplinar e de interesse das áreas da Saúde Humana e Animal. Neste sentido, um documento foi publicado em 2004 como conclusão do segundo Workshop reunindo FAO, OIE e OMS sobre contenção da resistência microbiana no âmbito da Medicina Veterinária e que ainda é atual. Deste encontro, foram estabelecidas 8 ações como prioritárias: (1) estabelecer programas de vigilância nacionais sobre o uso não humano de agentes antimicrobianos; (2) estabelecer programas de vigilância sobre resistência microbiana em bactérias presentes nos animais e nos alimentos; (3) implementar estratégias para prevenir a transmissão de bactérias resistentes de animais para seres humanos via cadeia alimentar; (4) implementar os princípios globais para contenção da resistência microbiana em animais produtores de alimento para consumo humano propostos pela OMS, bem como seguir as recomendações da OIE sobre o uso prudente e responsável de antimicrobianos; (5) implementar estratégias específicas para prevenir a emergência e a disseminação de bactérias resistentes a antibióticos de importância crítica para o ser humano; (6) implementar procedimentos de análise de risco necessários para a seleção de opções de gerenciamento do risco; (7) aumentar a capacidade dos países, particularmente aqueles em desenvolvimento, de: (a) conduzir programas de monitoramento de uso de antimicrobianos e de vigilância de resistência; (b) implementar estratégias de contenção da resistência microbiana; (c) implementar processos de avaliação de risco para apoiar as alternativas de gerenciamento de risco; e (8) conduzir o gerenciamento de risco da resistência microbiana em âmbito internacional.

No ano de 2007 foi realizado um novo encontro da FAO, OIE e OMS na cidade de Roma, com o objetivo de apreciar listas de antimicrobianos de relevância visando identificar sobreposições entre antimicrobianos utilizados para saúde humana e aqueles empregados para saúde animal. O esforço permitiria ponderar sobre eventuais riscos à saúde pública e sobre prioridades de gerenciamento de risco em termos de combinações – patógenos humanos, antimicrobianos e espécies de animais. De acordo com o nível de importância de cada molécula, os antimicrobianos de uso veterinário e de uso médico foram classificados em três categorias: criticamente importantes, altamente importantes e importantes. Na área médica, dois critérios foram utilizados para classificação: (1) ser o antibiótico a única terapia ou uma das poucas terapias para tratar doenças humanas graves; e (2) ser o antimicrobiano útil para tratamento de infecções microbianas adquiridas de fontes não humanas ou no caso de doenças causadas por microrganismos que possam adquirir genes de resistência a partir de fontes não humanas. Na Medicina Veterinária, os dois critérios de classificação foram: (1) taxa de respostas situando o antimicrobiano como criticamente importante; e (2) a relevância do fármaco para o tratamento de doenças graves e a falta de alternativas terapêuticas. O Quadro 51.13 apresenta a lista dos antimicrobianos considerados criticamente importantes, mostrando clara sobreposição das classes farmacológicas de amiglicosídios, cefalosporinas (3ª e 4ª geração), macrolídios, penicilinas, quinolonas e tetraciclinas entre as áreas Médica e Médico-Veterinária.

Com base no levantamento de importância das moléculas de antimicrobianos, esse mesmo encontro apontou três classes de medicamentos considerados de maior prioridade para o desenvolvimento de estratégias para gerenciamento de risco: quinolonas, cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações e macrolídios. Neste mesmo sentido, foram priorizados os seguintes microrganismos: *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. e *Eschericha coli*. A Figura 51.9 exemplifica algumas alternativas para análises de risco de resistência bacteriana. Foi intenção dos organismos internacionais (FAO, OMS, OIE) propor análises de risco como estas, bem como os procedimentos básicos para manejo e comunicação do risco de resistência bacteriana até o final de 2011.

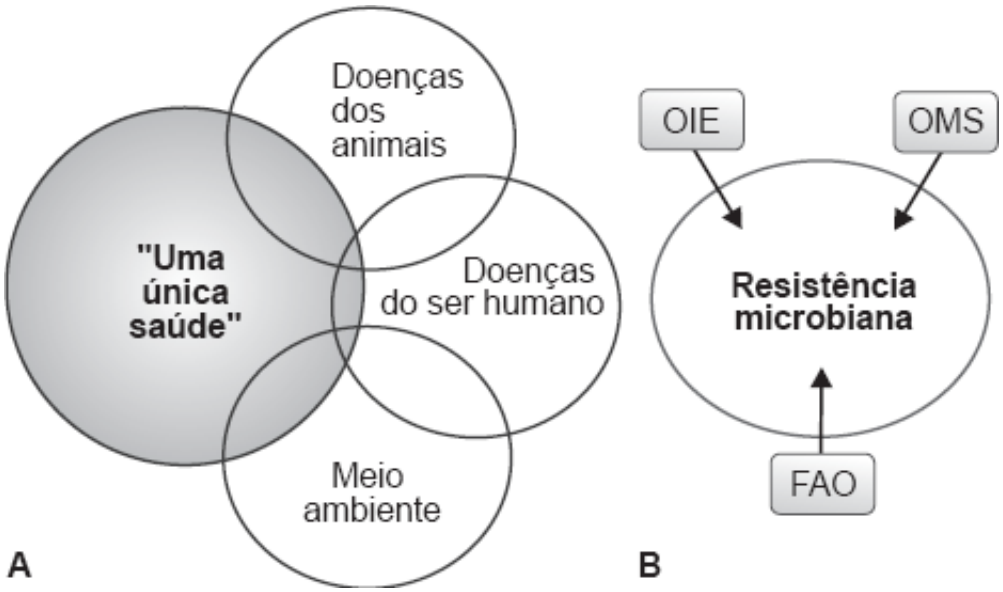
Conceito “Uma única saúde” aplicado ao tema da resistência microbiana

O termo *One Health* pode ser traduzido para “Uma única saúde”. Foi inicialmente cunhado como *One Medicine* no ano de 2005, quando houve a clara percepção de que médicos-veterinários e profissionais da área médica deveriam colaborar entre si para obtenção de benefícios mútuos no que se refere à saúde humana e animal. Entre os exemplos de desafios impostos a estes profissionais citam-se doenças que marcaram a epidemiologia veterinária recente, como a encefalopatia espongiforme bovina (EEB), a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e a *influenza* aviária H5N1. Os problemas de saúde pública mais antigos, como a raiva e as infecções alimentares por salmonela, também devem ser incluídos.

O conceito “Uma única saúde” é, portanto, uma estratégia de alcance mundial para expandir colaborações interdisciplinares e comunicações em todos os aspectos ligados à saúde dos homens, animais e do próprio meio

ambiente (Figura 51.12A). Para este desafio são engajados profissionais ligados à área da saúde, como médicos-veterinários, médicos, farmacêuticos e outros, bem como aqueles ligados à área ambiental, como os biólogos e pesquisadores afins, incluindo ecologistas, antropologistas, economistas e sociólogos. Incluem-se neste desafio as várias organizações que representam as áreas de interesse, como OIE, OMS, FAO, Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), conforme será tratado a seguir dentro do contexto da resistência microbiana. Por definição, a *One Health Commission* assim apresenta este conceito: "'Uma única saúde' é o esforço colaborativo de múltiplos profissionais das ciências da saúde, juntamente com suas disciplinas e instituições – trabalhando localmente, nacionalmente e globalmente – para que se obtenha uma ótima saúde para as pessoas, animais domésticos, vida selvagem, plantas e o nosso ambiente." Segundo a FAO, trata-se de um mecanismo colaborativo, internacional, transetorial e multidisciplinar que visa lidar com as ameaças e reduzir os riscos relativos a doenças infecciosas situadas na interface animal-homem-ecossistema.

Com base no exposto, o tema da resistência microbiana (juntamente com a raiva e a *influenza* zoonótica) foi estabelecido como prioridade a ser trabalhada por OIE, OMS e FAO no contexto do conceito "Uma única saúde" (Figura 51.12B). O esforço conjunto se justificou nos seguintes pressupostos: (1) os antimicrobianos são medicamentos essenciais para o tratamento de doenças do homem e dos animais e, desta forma, devem ser considerados um "bem público" a ser protegido; (2) homem e animais podem compartilhar as mesmas bactérias, e certos patógenos humanos são de origem animal; (3) o uso de antimicrobianos no homem ou nos animais é um fator de risco para seleção de resistência, inclusive de resistência cruzada, conforme já se comentou neste capítulo (ver Quadro 51.12); (4) a resistência microbiana não respeita fronteiras, sejam elas geográficas ou biológicas, como os reservatórios humano e animais; (5) o evento da globalização causou aumento significativo da mobilidade de pessoas, animais e *commodities* alimentares, elevando o risco da disseminação da resistência microbiana. Com base nestes pressupostos, as instituições OIE, OMS e FAO formaram uma ação cooperativa intitulada de "Aliança Tripartite" que estabeleceu objetivos e ações para controle da resistência microbiana, conforme mostra a Figura 51.13. Trata-se de um avanço da reunião ocorrida na cidade de Roma em 2007, citada anteriormente, um marco histórico que estabeleceu prioridades quanto aos microrganismos e antimicrobianos a serem considerados em programas de vigilância de resistência no homem e nos animais.



■ **Figura 51.12** Representação esquemática do conceito de "Uma única saúde" (**A**), aqui representado pelo esforço das três instituições – OIE (Organização Mundial de Sanidade Animal), OMS (Organização Mundial da Saúde) e FAO (Food and Agriculture Organization) – no controle da resistência microbiana (**B**).

Medicina Veterinária e resistência bacteriana | Pontos a considerar

Certamente, os seguintes pontos devem ser considerados em relação ao uso de antimicrobianos em Medicina Veterinária: (1) implementação de programas para vigilância da existência de resistência microbiana em animais e em produtos de origem animal; (2) criação de normas técnicas de forma tal a garantir que o uso de antimicrobianos seja feito de forma prudente; e (3) instituição de um programa de apoio às pesquisas ligadas ao

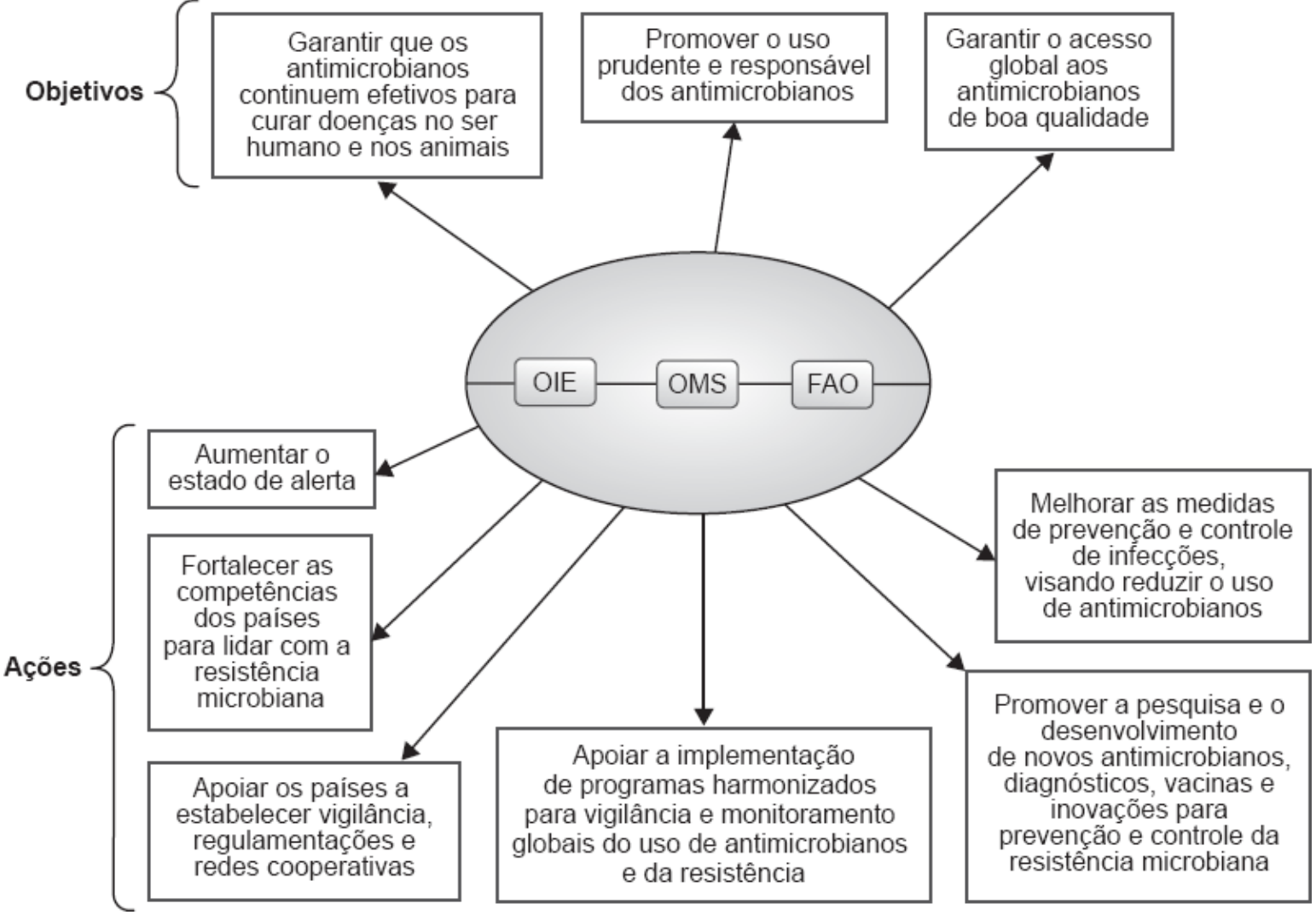
estudo dos mecanismos de resistência, da transmissão da resistência dos animais para o ser humano e do impacto causado pelo uso de antimicrobianos em Medicina Veterinária.

Neste contexto, um programa de monitoramento destinado a identificar as mudanças de perfil de sensibilidade das bactérias aos antimicrobianos torna-se essencial, pois possibilitará ações de planejamento e de controle que repercutirão de forma dramática nos processos de análise de risco, nas recomendações ligadas ao uso prudente, na definição de prioridades e, não menos importante, no desenvolvimento de novos medicamentos.

Para minimizar ou diminuir a possibilidade de que os antimicrobianos usados como aditivos venham a contribuir para o desenvolvimento de formas de resistência bacteriana (ver a seguir) e também propiciar o aparecimento de resíduos nos produtos derivados dos animais tratados recomenda-se, internacionalmente, que sejam seguidas as normas constantes do Quadro 51.14. Deve-se lembrar que "período de carência" ou de retirada de um medicamento ou aditivo zootécnico "é o espaço de tempo que vai da remoção da administração deste medicamento ou aditivo, ao consumo de produtos derivados dos animais tratados". Este intervalo de tempo é necessário para que os níveis residuais do ativo usado ou de seus metabólitos nos tecidos dos animais tratados atinjam valores iguais ou inferiores aos do LMR fixados nacional e internacionalmente para este ativo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As bactérias resistentes sempre estarão presentes. Assim, o grande desafio que se apresenta é transformar este problema de urgência crescente em outro que seja manejável. Há que se monitorar, prevenir e controlar o desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos, fato que requer um esforço contínuo, discernimento e colaboração entre vários profissionais dos setores público e privado, envolvendo a população como um todo e, de maneira muito especial, os médicos-veterinários, os pecuaristas e as lideranças do Governo Federal. De qualquer forma, é oportuno salientar que os seguintes princípios despontam como fundamentais para o equacionamento da situação: (1) buscar uma delimitação clara entre aditivos e suplementos básicos, e entre aditivos e medicamentos de uso veterinário para se evitar o uso incorreto; (2) providenciar uma lista negativa das substâncias indesejáveis ou que representem risco à saúde humana; (3) instituir um guia com recomendações claras ligadas ao uso de aditivos; (4) instalar um programa nacional de vigilância e monitoramento da resistência bacteriana a antimicrobianos; (5) proceder a uma revisão das exigências relativas ao registro de rações com ou sem aditivos, bem como dos suplementos destinados aos animais de produção; (6) tornar obrigatório o uso de receituário veterinário com retenção da receita, para a prescrição de aditivos; (7) empreender uma ampla discussão a respeito da conveniência da continuação do uso de antimicrobianos como aditivos, buscando-se ao mesmo tempo alternativas tecnológicas para substituí-los o mais brevemente possível, como, por exemplo, pelo uso de vacinas, pré-bióticos ou probióticos.



■ **Figura 51.13** Objetivos e ações do esforço conjunto de OIE (Organização Mundial de Sanidade Animal), OMS (Organização Mundial da Saúde) e FAO (Food and Agriculture Organization) no combate à resistência microbiana, denominado de "Aliança Tripartite".

QUADRO 51.14 Princípios consensuais recomendados para uso de antimicrobianos em animais de produção.

- Usar antimicrobianos apenas sob a supervisão de médicos-veterinários
- Usar apenas produtos que tenham indicação exclusiva como aditivo zootécnico e que tenham esta atividade cientificamente comprovada; isto é, evitar o uso indiscriminado de antimicrobianos como aditivos zootécnicos, premixes, núcleos, rações medicadas etc.
- Usar antimicrobianos apenas conforme a prescrição do médico-veterinário ou conforme indicação na bula/embalagem do produto
- Priorizar o uso na ração de antimicrobianos que não sejam absorvidos a partir do sistema digestório dos animais
- Não usar como aditivos ou com finalidade profilática os antimicrobianos que tenham relevância para a Medicina Humana e Veterinária (em especial os criticamente importantes) e tampouco aqueles empregados para fins terapêuticos ou metafiláticos em Medicina Veterinária
- Manter registro dos produtos usados, do fabricante, da posologia recomendada e do nome de quem prescreveu
- Obedecer aos períodos de carência ou de retirada dos antimicrobianos
- Nunca usar produtos "piratas", isto é, aqueles que não tenham avaliação e registro nos órgãos governamentais (no Brasil, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA)
- Cuidar dos dejetos dos animais de maneira apropriada

- Ter sempre em mente que o uso contínuo de antimicrobianos pode acarretar a presença de resíduos nos produtos derivados dos animais tratados e causar a emergência de formas de bactérias resistentes

A segurança em relação à produção de rações e alimentos para animais de produção é uma das características atuais mais importantes para a pecuária moderna, uma vez que é o consumidor (nacional ou de outros países) que faz a escolha e define por este ou aquele produto de origem animal, por esta ou aquela marca. Esta atitude reflete-se, por certo, naquela dos grandes distribuidores destes produtos que acabam por definir padrões e critérios ligados aos mercados nacional e internacional de alimentos. Clientes, redes de distribuição e consumidores desejam transparência com relação às condições e aos métodos de produção e de processamento dos alimentos que consomem, bem como dos procedimentos usados para assegurar a inocuidade dos alimentos. Desta forma, face às exigências dos consumidores de um mercado cada vez mais globalizado, deve prevalecer em todos os elos da cadeia alimentar de produtos de origem animal (*from farm to table*, do campo à mesa) o cumprimento dos padrões sanitários propostos internacionalmente pelo *Codex alimentarius* e pela OIE, bem como pelo MAPA em nosso país, quanto a produção, transporte, armazenamento e comercialização. Isto vale não apenas para insumos e matérias-primas destinados à fabricação de alimentos para animais, como também – e principalmente – para os antimicrobianos a serem usados e da maneira como empregá-los. Deve-se entender as demandas da sociedade e, em consequência, dos órgãos nacionais e internacionais de legislação em relação ao uso dos antimicrobianos em animais de produção, como desafios, como objetos de pesquisa e de avanço tecnológico, como oportunidades para a produção de alimentos mais seguros e de um meio ambiente livre de contaminantes e de formas de resistência bacteriana.

BIBLIOGRAFIA

Aarestrup, F. Sustainable farming: Get pigs off antibiotics. *Nature*, v. 486, p. 465-466, 2012.

Aaestrup, F.M. The livestock reservoir for antimicrobial resistance: a personal view on changing patterns of risks, efects on interventions and the way forward. *Phil Trans Soc Biol.* v. 370, p. 1-13, 2015.

Aarestrup, F.M.; Wegener, H.C.; Collignon, P. Resistance in bacteria of the food chain: epidemiology and control strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. v. 6, p. 733-50, 2008.

Bager, F. *et al.* Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Prev Vet Med.*, v. 31, p. 95-112, 1997.

Berger, W.G.; Bates, D.B. Ionophores: Their effect on production efficiency and mode of action. *J Anim Sci.,* v. 58, p. 1465-1483, 1984.

Bezoen, A.; Haren, W. van.; Hanekamp, J.C. Human health and antibiotic growth promoters: reassessing the risk. *Heidelberg Appeal Nederland Foundation*, p. 1-132, 2000.

Boisseau, J. Basis for the evaluation of the microbiological risks due to veterinary residues in food. *Vet Microbiological*, v. 35, p. 187-192, 1993.

Brasil. Instrução Normativa nº 31, de 30 de novembro de 2004 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), que dispõe sobre "o regulamento técnico sobre aditivos para produtos destinados à alimentação animal".

Brisbin, J.T.; Geong, J.; Sharif, S. Interaction between commensal bacteria and the gut-associated immune system of the chicken. *An Health Res Reviews*, v. 9, p. 101-110, 2008.

Butolo, J. E. Qualidade de ingredientes na alimentação animal. Colégio Brasileiro de Nutrição Animal. 430 p., 2002.

Carl, E.C.; Susan, K. Evaluation of veterinary drug residues in food for their potential to affect human intestinal microflora. *Regulatory toxicology and Pharmacology*. v. 29, p. 238-261, 1999.

Casewell, M.; Friis, C.; Marco, E.; McMullin, P.; Phillips, I. The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. *J Antimicrob Chem.,* v. 52, p. 159-161, 2003.

Committee for Veterinary Medicinal Products. CVMP working party on the safety of residues. *Guideline document*. v. III/5619/94-EN. 1994.

Corpet, D.E. An evaluation of methods to assess the efect of antimicrobial residues on the human gut flora. *Vet Microbiol*., v. 35, p. 199-212, 1993.

Cracknell, V.C.; Andreotis, J.; Facibeni, E.; Owais, E.; Pradella, G. An evaluation of apramycin soluble powder for the

treatment of naturally acquired *Escherichia coli* infections in broilers. *Journal Vet Pharmacology and Therapeutics*, v. 9, p. 273-279, 1986.

DANMAP 2006. Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme – DANMAP 2006. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. Disponível em: www.danmap.org, 2006.

DANMAP 2013. Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme – DANMAP 2013. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Disponível em: http://www.danmap.org/downloads/reports.aspx, 2013.

DANMAP 2014. Danish Integrade Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme – DANMAP 2014. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Disponível em : http://wwww.danmap.org/downloads/reports.aspx, 2016.

Dowling, L. Ionophore toxicity in chickens: a review of pathology and diagnosis. *Avian Pathology*, v. 21, p. 355-368, 1992.

FAO/OIE/WHO. 2nd Workshop on non-human antimicrobial usage and antimicrobial resistance: management options. Disponível no endereço: www.oie.int/downld/WHO-CDS-CPE-ZFK-2004.8.pdf, Oslo, 2004.

FAO/OIE/WHO. The FAO-OIE-WHO Collaboration. Sharing responsibilities and coordinating global activities to address health risks at the animal-human-ecosystems interfaces A Tripartite Concept Note, 2010.

FAO/OMS. Code of Practice on Good Animal Feeding. Documento CX/AF 04/54; Alinorm 03/38, 2003.

FAO/WHO/OIE. 2008. Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials. Report of a meeting held in FAO, Rome, Italy, 26-30 November 2007. FAO, Rome, Italy, and WHO, Geneva, Switzerland. Disponível no endereço: www.fao.org/ag/agn/agns/files/Prepub_Report_CIA.pdf, Itália, 2007.

Fernandes, A.T. Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde. *São Paulo: Atheneu*, 2000.

Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services, Center for Veterinary Medicine. Guidance for Industry The Judicious Use of Medically Important Antimicrobial Drugs in Food-Producing Animals, 2012.

Gibbs, E.P.J. The evolution of One Health: a decade of progress and challenges for the future. *Vet Rec.*, v. 174, p. 85-91, 2014.

Grave, K.; Jensen, V.F.; Odensvik, K.; Wierup, M.; Bangen, M. Usage of veterinay therapeutic antimicrobials in Denmark, Norway and Sweeden following termination of antimicrobial growth promoter use. *Prev Vet Med.*, v. 75, p. 123-132, 2006.

Habey, M.E.; Hoehn, M.M. Monensin, a new biologically active compound. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 1, p. 349, 1967.

Hays, V. M.; Muir, L. A. Efficacy and safety of food additive use of antibacterial drugs in animal production. *Can J Anim Sci.*, v. 59, p. 447-456, 1979.

Henrik, C.W.; Frank, M.A.; Lars, B.J.; Anette, M.H.; Flemming, B. Use of antimicrobial growth promoters in food animals and enterococcus faecium resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe. *Emerging Infectious Diseases,* v. 5, p. 329-335, 1999.

JECFA. Evaluation on certain veterinary drug residues in food. *Thirty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*. Annex 5, WHO report 815, 1977.

Jukes, T.H.; Williams, W.L.; Stokstad, E.L.R.; Wong, S.C.; Cox, H.R. Lack of growth response to antibiotics by sterile chick embryos. Quoted in Jukes. T.H. Antibiotics in nutrition. *Antib Mono Med Encyclop Inc.*, v. 4, p. 25, 1955.

Lean, I.J.; Curtis, M.; Dyson, R.; Lowe, B. Effects of sodium monensin on reproductive performance of dairy cattle. I. Effects on conception rates, calving-to-conception intervals, calving-to-heat and milk production in dairy cows. *Australian Vet Journal*, v. 71, p. 273-277, 1994.

Loosli, J.K.; Wallace, H.D. Influence of APF and aureomycin on the growth of dairy calves. *Proc Soc Exper Biol and Med.*, v. 75, p. 531, 1950.

Mallett, A.K.; Bearne, C.A; Rowland, I.R.; Farthing, M.J.G.; Cole, C.B.; Fuller, R. The use of rats associated with human faecal flora as a model for studying the effects of diet on the human microflora. *J Appl Bacteriol.*, v. 63, p. 39-45, 1987.

MAPA. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 26 de Julho de 2009.

Martinez, J.L.; Baqueri, F.; Anderson, D.I. Predicting antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.,* v. 5, p. 958-965, 2007.

McDonald L.C. *et al.* Vancomycin-resistant *Enterococci* outside the health-care setting: prevalence, sources, and public health implications. *Emerging Infect Dis.*, v. 3, n. 3, p. 311-7, 1997.

McDougald, L.R.; Galloway, R.B. Anticoccidial drugs: effects on infectivity and survival intracellularly of Eimeria tenella sporozoites. *Exp Parasitol.,* v. 40, p. 314-319, 1976.

Moal, V.L.; Servin, A.L. The front line of enteric host defence against unwelcome intrusion of harmful microorganisms:

mucins, antimicrobial peptides and microbiota. *Clinical Microbiol Reviews*, v. 19, p. 315-337, 2006.

Murray, B.E. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med.,* v. 342, n. 10, p. 710-21, 2000.

O'Hara, A.M.; Shanagan, F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Reports*, v. 7, p. 688-693, 2006.

OIE. Global Conference on The Responsible and Prudent Use off Antimicrobial Agents for Animals. "International solidarity to fight against antimicrobial resistance" Paris, France, 13–15 March 2013, 2013.

OIE. Antimicrobial Resistance Standards, Recommendations and Work of the World Organisation for Animal Health (OIE), 2014.

OIE. Resolution No. 26 Combating Antimicrobial Resistance and Promoting the Prudent Use of Antimicrobial Agents in Animals. Adopted by the World Assembly of Delegates of the OIE on 26 May 2015, 2015.

Palermo-Neto, J. Avaliação de risco no desenvolvimento de resistência bacteriana aos antimicrobianos em medicina veterinária. *Pork World Revista do Suinocultor Moderno,* v. 37, p. 68-73, 2007.

Palermo-Neto, J. Resíduos de medicamentos veterinários em carne de frango e ovos. In: Palermo-Neto, J.; Spinosa, H.S.; Górniak, S.L. (Eds). *Farmacologia Aplicada à Avicultura*. São Paulo: Roca; 2005. p. 287-302.

Palermo-Neto, J. Uso de antimicrobianos em suinocultura e desenvolvimento de resistência bacteriana. In: IV Fórum Internacional de Suinocultura*, Pork Expo*, v. 1. p. 171-188. 2008.

Palermo-Neto, J. Uso prudente de antimicrobianos. Anais do 3º Simpósio Internacional de Produção Suína, 2007.

Palermo-Neto, J.; Spinosa, H.S.; Górniak, S.L. *Farmacologia aplicada à avicultura*. *boas práticas no manejo de medicamentos*. São Paulo: Roca; 2005. 366 p.

Palmer, E.G. Immune response to commensal and environmental microbes. *Nature Immunology*, v. 8, p. 1173-1178, 2007.

Phillips, I. *et al.* Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. *J Antimicrob Chemother.*, v. 53, p. 28-52, 2004.

Poosm, M.I.; Hanson, T.L.; Klopfenstein, T.J. Monensin effects on diet digestibility, ruminal protein bypass and microbial protein synthesis. *J Anim Sci*., v. 48, p. 1516-1524, 1979.

PREBAF 2008, Programa nacional de monitoramento da prevalência e da resistência bacteriana em frango. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, 2008.

Quinteiro-Filho, V.M.; Palermo-Neto, J. Aditivos zootécnicos antimicrobianos. In: Spinosa H.S.; Górniak, S.L.; Palermo-Neto, J. (Eds). *Medicamentos em animais de produção*. Rio de Janeiro: Roca; 2014. p. 325-335.

Richardson, L.F.; Raun, A.P.; Potter, E.L. *et al.* Effect of monensin on rumen fermentation *in vitro* and *in vivo. J Anim Sci*., v. 43, p. 657, 1976.

Russell, J.B. Mechanisms of ionosphore action in ruminal bacteria. *In*: Scientific update on Rumenin®/Tylan®, Micotil®, for the Professional Feedlot Consultant. Indianapolis: *Elanco Animal Health*, 1996.

Schelling, G.T. Monensin mode of action in the rumen. *J Anim Sci*., v. 58, p. 1518-1527, 1984.

Smith, C.K.; Galloway, R.B.; White, S.L. Effect of ionophores on survival, penetration, and development of Eimeria tenella sporozoites *in vitro*. *J Parasitol*., v. 64, n. 4, p. 511-516, 1981.

Smith, C.K.; Strout, R.G. 1980. Effect of a polyether ionophore, narasin, on the ultrastructure of intracellular sporozoites. Eimeria tenella. *Exp Parasitol*., v. 50, p. 426-436, 1980.

Stokstad, E.L.R.; Jukes, T.H. Further observations on the "animal protein factor". *Proc Soc Expr Biol and Med*., v. 73, p. 523, 1950.

Stokstad, E.L.R.; Pierce, J.; Page, A.C. Jr.; Franklyn, A.L. The multiple nature of the animal protein factor. *Jour Biol Chem*., v. 180, p. 647, 1949.

Tacconi, G.; Asdrubali, G.; Bertorota, G. Evaluation of the efficacy of apramycin against salmonella pullorum infection in chickens. *Avian Pathology*, v. 16, p. 319-326, 1987.

Trabulsi, L.R. *et al. Microbiologia*. São Paulo: Atheneu, v. 3, 1999.

Tyler, J.W.; Wolfe, D.J.; Maddox, R. Clinical indications for dietary ionophores in ruminants. *Compend Contin Educ Pract Vet.,* v. 14, p. 989-993, 1992.

U.S. Food and Drug Administration. Guidance: Microbiological testing of antimicrobial drug residues in food. *FDA, Rockville*, MD. 1996.

U.S. Food and Drug Administration. Proposed guideline: Microbiological testing of antimicrobial drug residues in food. *FDA, Rockville*, MD. Dec. p. 2-16, 1993.

Van Der Werf, J.H.J.; Jonker, L.J.; Oldenberg J.K. Effect of monensin on milk production by Holstein and Jersey cows. *J Dairy Sci.,* v. 81, p. 427-433, 1988.

Veronesi, R.; Focaccia, R. *Tratado de infectologia*. São Paulo, Atheneu, 1999.

WHO/FAO. Codex texts on foodborne antimicrobial resistance, 2015.

WHO/FAO. Comission del Codex Alimentarius. Manual de procedimento. *Secretaria del Programa Conjunto FAO/OMS sobre normas alimentares, FAO, Roma*, v. 8, p. 1-213, 1993.

WHO/FAO. Global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food. *WHO/CDS/CSR*, v. 4, p. 1-21, 2000.

WHO, Regional Office for Europe. Tackling antibiotic resistance from a food safety perspective in Europe, 2011.

52

Probióticos, Pré-bióticos e Simbióticos

Antonio José Piantino Ferreira | Liliana D. C. Revolledo Pizarro | Luciana Allegretti Frazão

INTRODUÇÃO

O sistema digestório nos animais está constantemente exposto ao meio ambiente externo e se encontra em contato direto com muitos agentes potencialmente patogênicos. As interações no microambiente intestinal são extremamente complexas, e são influenciadas por fatores tão distintos como anatomia, fisiologia, populações microbianas residentes, entre outros. Uma compreensão adequada de como eles atuam e de todas as suas interações propicia condições que possibilitam otimizar a saúde dos animais, seu rendimento no caso de animais de produção, assim como a apropriada utilização dos nutrientes da dieta. Na moderna produção animal é relevante manter o equilíbrio do microambiente gastrintestinal de maneira tal que permita uma adequada utilização de nutrientes fornecidos pela alimentação e, por consequência, o bom rendimento do lote.

O ecossistema gastrintestinal em poligástricos e monogástricos compreende uma aliança estável entre a microbiota residente, a barreira epitelial, as células imunes, os mediadores e as secreções. Cada um destes componentes é capaz de desenvolver-se de modo independente; contudo eles interagem entre si e são essenciais para o desenvolvimento completo e a funcionalidade adequada do sistema. Caso algum desses componentes se altere, o equilíbrio é rompido, deixando uma porta aberta para a instalação de agentes patogênicos. Um dos elementos mais importantes na manutenção do equilíbrio do sistema digestório é a microbiota residente que é uma barreira eficiente na prevenção de colonização ou proliferação de agentes potencialmente patogênicos. Muitas das vezes, as alterações gastrintestinais, consequência de manejos inadequados, produzem um desequilíbrio no balanço das populações bacterianas, que pode se refletir na proliferação ou colonização de agentes potencialmente patogênicos.

A microecologia do trato intestinal é similar à ecologia do mundo macrobiológico, em que pressões de seleção ocorrem pela característica de ser diverso, de conter milhares de espécies não conhecidas e de populações da ordem de 10^{10} por grama de digesta. Portanto, a competição pelos nutrientes e nichos é muito mais intensa que em outros meio ambientes conhecidos. Isto significa que mudanças nas dietas, nos ingredientes das mesmas e adição ou alteração de aditivos podem resultar em uma troca muito rápida de populações bacterianas.

Diferentes compostos têm sido utilizados nos últimos 50 anos visando manter esse equilíbrio. Algum deles de forma preventiva e outros de forma terapêutica. A microbiota pode ser modificada de várias maneiras, sendo duas as mais adequadas: (a) direta, pelo aporte de um substrato específico (pré-biótico) para as bactérias benéficas, ou administrando-se diretamente estas bactérias (probióticos), ou a mistura de ambos (simbióticos ou eubióticos); (b) indireta, utilizando-se alguns aditivos que criam condições favoráveis no microambiente intestinal para a multiplicação de algumas bactérias benéficas (p. ex., ácidos orgânicos) ou substâncias que estimulem a resposta imune inata. A seguir, são descritos alguns dos grupos de produtos que interagem no microambiente intestinal para favorecer as populações bacterianas benéficas, bem como algumas de suas características, mecanismos de ação e aplicações nos animais.

PROBIÓTICOS

Os produtos fermentados eram utilizados empiricamente antes de 1850 no tratamento das diarreias. No final do século 19, Pasteur e Joubert observaram que diferentes amostras bacterianas podiam competir entre si, interferindo no seu crescimento. Sugeriu-se, então, que bactérias não patogênicas poderiam ser usadas para o controle de bactérias patogênicas. Assim, em 1878, Lister isolou o denominado o *Bacterium lactis* a partir de uma cultura pura de leite fermentado. Em 1885, Escherich descreveu a microbiota e, no ano seguinte, a colonização precoce do sistema gastrintestinal, sugerindo seu efeito benéfico. Em 1889 foi descoberto o papel relevante do *Bifidobacterium* em fezes de crianças alimentadas com leite materno.

A primeira cultura "comercial" utilizada em alguns produtos lácteos foi feita em Copenhagen e Kiel. Mais tarde, no início do século 20, Metchnikoff sugeriu que bactérias lácticas podiam ser usadas com o intuito de promover a saúde humana. O Quadro 52.1 mostra alguns eventos cronológicos no desenvolvimento dos probióticos.

O termo **probiótico** foi provavelmente definido por Kollath em 1953, que o sugeriu para descrever complexos alimentares orgânicos e inorgânicos. Um ano depois, Vergio comparou os efeitos adversos dos antimicrobianos com fatores favoráveis emprestados pelos probióticos na microbiologia do intestino. Lilly e Stillwell (1965) introduziram o termo probiótico para descrever substâncias produzidas por microrganismos que estimulavam ou promoviam o crescimento de outras bactérias. Posteriormente, Fuller (1989) denominou os probióticos de **suplemento alimentar** constituído de microrganismos vivos que beneficiavam a saúde do hospedeiro, melhorando o balanço microbiano intestinal e levando à proteção contra as infecções gastrintestinais. No final da década de 1990, os probióticos foram definidos como microrganismos vivos que, após a ingestão, exibiam efeitos benéficos sobre a função imune e o sistema gastrintestinal, ficando incluídos na categoria de **alimentos funcionais**. Em 2003 introduziu-se o conceito de **imunobiótico,** que incluía os probióticos que estimulavam a resposta do tecido linfoide associado às mucosas (MALT, *mucosal associated lymphoid tissue*) e que são capazes de modular a resposta imune no intestino mediada por imunoglobulina A (IgA) secretora e de estimular o sistema imune sistêmico por meio das células produtoras de IgA.

Atualmente, os probióticos são constituídos principalmente por cepas de microrganismos que produzem um efeito benéfico para as bactérias intestinais do hospedeiro e incluem bactérias dos gêneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* e algumas leveduras. Algumas espécies de *Saccharomyces* também são utilizadas como probióticos, e sua resistência a antibióticos é uma considerável vantagem que têm sobre os probióticos bacterianos. Estes produtos são usados no alimento, por período prolongado, com o objetivo de incrementar o desempenho zootécnico ou prevenir distúrbios digestivos. Os probióticos contêm uma ou mais cepas de microrganismos de identidade conhecida, que geralmente são lactobacilos ou algumas bifidobactérias reconhecidas como sendo seguras aos hospedeiros (GRAS, *generally recognized as safe*). Para que um produto seja considerado viável para produção em escala comercial ele deve ter as seguintes características: (a) permanecer viável por períodos longos durante a estocagem e o uso no campo; (b) ser capaz de sobreviver, mas não necessariamente se multiplicar, no intestino do hospedeiro; (c) mostrar efeito benéfico no hospedeiro. Alguns desses efeitos são apontados no Quadro 52.2.

QUADRO 52.1 Eventos cronológicos no desenvolvimento dos probióticos.

Ano	Conceito desenvolvido/descobrimento
1850	Uso de produtos fermentados empiricamente
1877	Pasteur e Joubert observaram atividade antagonista entre diferentes amostras bacterianas
1878	Lister isolou o *Bacterium lactis* em uma cultura de leite fermentado
1885	Descrição da microbiota no recém-nascido e da amamentação materna
1886	Colonização precoce

1889	Descobrimento do *Bifidobacterium* em fezes de crianças alimentadas com leite materno
1890	Primeira cultura iniciadora "comercial" em produtos lácteos
1892	Associação positiva entre bactérias lácticas na estabilização da vagina
1900	Descobrimento do *Lactobacillus acidophilus*
1901	Bactérias acidolácticas "industriais" e *Lactobacilli* em fezes de crianças
1907-1908	Longevidade dos caucásicos relacionada ao alto consumo de produtos baseados em leite fermentado. Efeito benéfico no intestino por bactérias procedentes do iogurte
1916	Substituição profilática por microrganismos não patogênicos diretamente após o nascimento
1936	Isolamento e aplicação bioterapêutica precoce do *Lactobacillus casei* Shirota
1953	Primeira sugestão e definição do termo probiótico
1954	Primeira definição de probiótico por Vergio
1955	Tratamento profilático de infecções agudas com bactérias "fisiológicas"
1962-1969	Caracterização de lactobacilos e bifidobactérias
1965	Definição de probiótico de Lilly e Stillwell
1966	Administração oral de lactobacilos benéficos
1973	Papel de lactobacilos e seus produtos de fermentação na atividade antitumoral e modificação de respostas biológicas
1974	Suplementos alimentares para animais para a manutenção do equilíbrio microbiano
1977	Modulação da resposta imune
1989	Definição de Fuller: "suplementos alimentares microbianos vivos que beneficiam o hospedeiro pela melhora do balanço microbiano"
1992	Definição melhorada por Havenaar *et al.*: "culturas únicas ou misturadas de microrganismos vivos, que aplicados no homem ou nos animais, beneficiam o hospedeiro pela melhora das propriedades da microbiota residente"
1998	Salminen et al. propuseram incluir microrganismos viáveis (bactérias ou leveduras) que exibem um efeito benéfico na saúde do hospedeiro quando são ingeridos
1999	Probióticos são preparações viáveis em alimentos ou suplementos na dieta que melhoram a saúde de humanos e animais (EU Expert Group on Functional Foods in Europe)

Os probióticos não devem ser confundidos com os produtos que promovem a exclusão competitiva em aves; estes últimos são uma associação de bactérias anaeróbicas não patogênicas que são administradas apenas no primeiro dia de vida do pintinho, visando prevenir a colonização intestinal por *Salmonella* sp. e *Campylobacter* sp. Há estudos também mostrando os efeitos da exclusão competitiva em suínos.

QUADRO 52.2 Efeitos benéficos na saúde animal propiciados por algumas bactérias lácticas.

Efeito benéfico na saúde	Mecanismo	Cepa
Controle da diarreia produzida por bactérias, vírus	Imunidade local através da resposta de IgA	*Lactobacillus rhamnosus* GG

ou antibióticos	específica a agentes patogênicos	*Lactobacillus reuteri* *Lactobacillus acidophilus* LB *Enterococcus faecium*
Inativação e redução de bactérias patogênicas	Produção de sustâncias antimicrobianas e exclusão competitiva	*Lactococcus lactis* *Pediococcus acidilacti*
Estimulação direta do sistema imune na superfície mucosa do intestino	Estimulação via células linfoides localizadas no sistema gastrintestinal	*Lactobacillus gasseri* CT5 *Lactobacillus reuteri* CT7

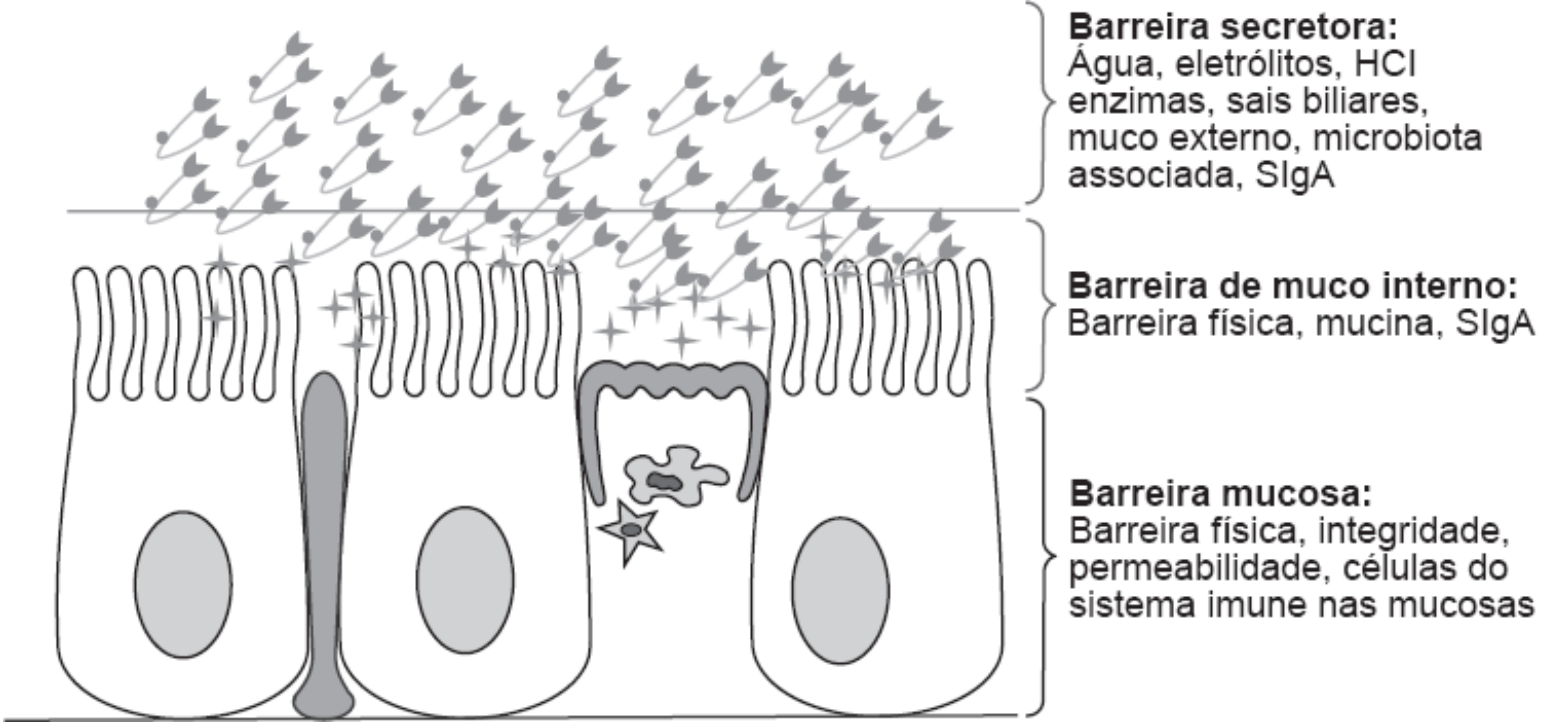
Foi sugerido que os probióticos tenham as seguintes propriedades e funções: (a) capacidade de aderência ao tecido epitelial do hospedeiro; (b) acidorresistência e tolerância à bile; (c) capacidade de eliminação de patógenos ou redução da aderência dos mesmos; (d) produção de ácidos, peróxido de hidrogênio e bacteriocinas antagonistas do crescimento de patógenos; (e) serem seguros ou inócuos, portanto, não patogênicos e não carcinogênicos; (f) serem capazes de melhorar a microbiota intestinal. Ainda, os probióticos aumentam a proporção de espécies de lactobacilos e de outras bactérias acidolácticas no intestino delgado e produzem modificações nas células de Goblet e na dinâmica da mucina, que influenciam a saúde e a função intestinais. Atualmente, os probióticos estão sendo utilizados como uma alternativa eficaz aos agentes melhoradores do desempenho zootécnico em animais de produção e sua utilização tem mostrado algum efeito positivo na resistência orgânica às doenças.

Modo de ação

Têm sido propostos diferentes modos de ação para os probióticos. Alguns efeitos têm sido testados *in vivo* e *in vitro*; dentre os com maior importância destacam-se os descritos a seguir.

Efeitos na barreira intestinal

A Figura 52.1 ilustra as barreiras intestinais que se opõem às infecções. A mucosa intestinal constitui uma barreira epitelial, impedindo a contaminação bacteriana em tecidos intersticiais e permitindo o transporte de água e nutrientes. A microbiota autóctone, ou seja, a microbiota residente, exerce um papel importante na manutenção da integridade do hospedeiro, pois impede o estabelecimento de bactérias patogênicas no sistema gastrintestinal, degrada produtos tóxicos e participa da modulação do sistema imune dos hospedeiros. Esse conjunto de fatores foi denominado de “efeito barreira”. As disbioses, ou seja, o desequilíbrio da microbiota intestinal que pode ocorrer, por exemplo, após a antibioticoterapia, podem favorecer a colonização por bactérias patogênicas. Os probióticos, por sua vez, são capazes de atuar nos componentes da barreira intestinal, fortalecendo as junções do epitélio intestinal, induzindo a produção de mucina, de HSP (*heat shock protein*), de IgA e de β-defensina. A imunomodulação mediada por probióticos ocorre por meio da estimulação das células dendríticas. As células dendríticas (reconhecedoras de antígenos) se comportam como o eixo central nas propriedades protetoras dos probióticos. Estas células expressam os *toll like receptors* (TLRs) e os *nucleotide-binding oligomerization domain* (NODs), por intermédio dos quais as bactérias regulam o fenótipo e a produção de citocinas. Um dos mais importantes efeitos dos TLRs nas células epiteliais intestinais (CEIs) é a indução da produção de algumas citocinas. As citocinas secretadas têm participação na regeneração celular, na inibição da apoptose celular e na proliferação e diferenciação de células do sistema imune como, por exemplo, em células T ou em enterócitos. As células T estimulam a produção de anticorpos, como a IgA; essa imunoglobulina é considerada a primeira classe de anticorpos secretada nos mamíferos e nas aves. A IgA previne a aderência e a colonização por bactérias patogênicas, neutraliza toxinas de vírus, bactérias e fungos, bem como promove a imunidade da mucosa.



■ **Figura 52.1** Barreiras intestinais contra as infecções. HCl: ácido clorídrico; SIgA: imunoglobulina A secretória.

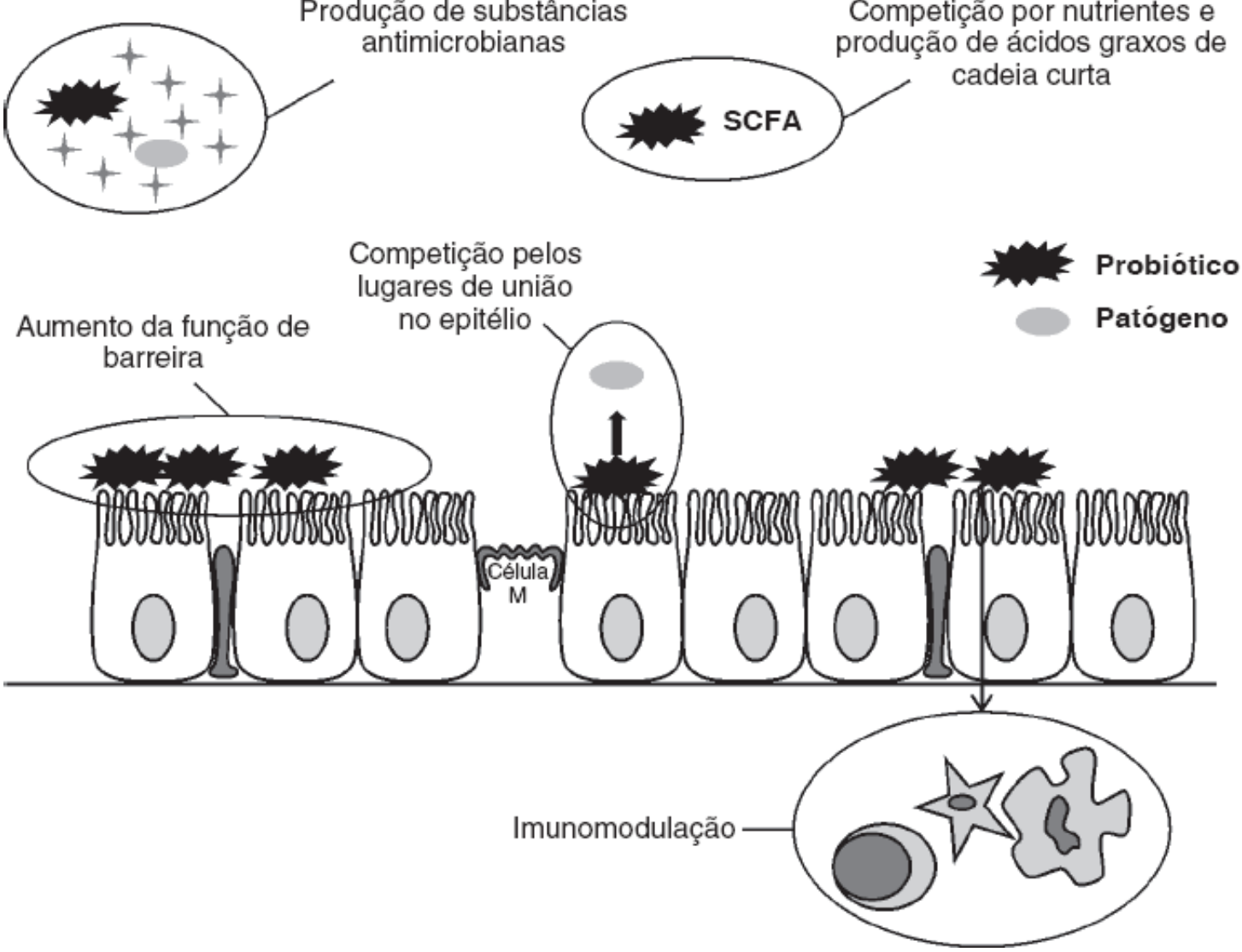
Efeitos antimicrobianos

As evidências científicas dos últimos anos têm demonstrado que a utilização de probióticos pode levar à inibição do crescimento de microrganismos autóctones e de potenciais agentes patogênicos por meio de vários mecanismos. Entre eles podem ser citados: a capacidade das bactérias probióticas de diminuir o pH do lúmen intestinal, secretar proteínas bactericidas (bacteriocinas), e inibir a adesão às CEIs (Figura 52.2). Os probióticos também promovem a produção de defensinas e influenciam a produção de criptidinas, substâncias antibacterianas de baixo peso molecular produzidas pelas CEIs.

Os produtos de metabolismo produzidos por bactérias probióticas são capazes de inibir o crescimento de outros microrganismos. A produção dessas substâncias inibitórias, denominadas de bacteriocinas, contribui para a manutenção do equilíbrio microbiano, não permitindo a supercolonização de determinado microrganismo. As bacteriocinas são peptídios, proteínas ou glicoproteínas, produzidas nos ribossomos de muitas espécies bacterianas. Geralmente são solúveis em água, atuam em baixas concentrações, inibem bactérias gram-positivas e têm uma ação deletéria em bactérias gram-negativas, penetrando na membrana externa das mesmas e induzindo sua inativação. As bactérias patogênicas são inibidas na presença das bacteriocinas, permitindo maior eficiência na assimilação de nutrientes e favorecendo o ganho de peso. Um exemplo de uma bacteriocina amplamente estudada, sob o aspecto bioquímico e genético, é a lactacina F produzida pelo *Lactobacillus johnsonii* VPI 11088.

Outro composto com ação antimicrobiana produzido pelos microrganismos probióticos é o peróxido de hidrogênio (H_2O_2). O H_2O_2 é produzido pelas bactérias probióticas, na presença de oxigênio, como resultado da ação da flavoproteína denominada L-aminoácido oxidase ou da dinucleotídeo adenina nicotinamida (NADH). O efeito antimicrobiano do H_2O_2 é resultado da oxidação de grupos sulfidrila que causam a desnaturação de enzimas e, portanto, a partir da peroxidação de lipídios da membrana. O H_2O_2 aumenta a permeabilidade da membrana, sendo, também, um precursor da produção de radicais livres bactericidas como os radicais superóxido (O_2^-) e hidroxila (OH^-), os quais danificam o DNA bacteriano.

O dióxido de carbono (CO_2), produzido principalmente por bactérias acidolácticas heterofermentativas, é outro composto com ação antimicrobiana. O CO_2 produz um ambiente anaeróbico que inibe as descarboxilações enzimáticas; ao mesmo tempo, o acúmulo de CO_2 nas proximidades das membranas lipídicas causa disfunção da permeabilidade das mesmas.



■ **Figura 52.2** Modo de ação dos probióticos. Assim, tem-se: *produção de substâncias antimicrobianas* – as bactérias probióticas diminuem o pH do lúmen intestinal, secretam proteínas bactericidas (bacteriocinas), interferem com a produção de defensinas e influenciam a produção de criptidinas (substâncias antibacterianas de baixo peso molecular produzidas pelas células epiteliais intestinais); *competição por nutrientes e produção de SCFA* (ácidos graxos de cadeia curta) – os probióticos competem pelos nutrientes disponíveis e essenciais no intestino, interferindo com a sua utilização por parte de agentes patogênicos; *aumento da função de barreira* – tanto as bactérias probióticas como a estimulação da imunidade inespecífica aumentam a função de barreira que reduz a adesão dos agentes patogênicos; *competição pelos lugares de união no epitélio* – interferem com a adesão, competindo pelos receptores das células epiteliais intestinais; *imunomodulação*: os probióticos têm a capacidade de interagir com as células epiteliais intestinais da mucosa e estimulam a imunidade intestinal inespecífica.

Efeitos na resposta inflamatória das células epiteliais

Os probióticos podem influenciar a produção de citocinas pelas CEIs. Já foi demonstrado que grupos de bactérias probióticas podem modular a expressão de genes associados à produção de certas citocinas que têm a capacidade de inibir a atividade inflamatória, não apenas aumentando a expressão de alguns genes que regulam a resposta inflamatória, mas também ativando transitoriamente alguns genes que inibem a inflamação no trato intestinal.

Efeitos na imunoestimulação de células do trato entérico

O sistema imune intestinal constitui a parte maior e mais complexa do sistema imune, tanto nos animais como no homem. Seu principal componente é denominado de tecido linfoide associado ao intestino – GALT (da abreviação do inglês *gut-associated lymphoid tissue*), que nas diferentes espécies animais é caracterizado

como: (a) organizado, constituído por folículos linfoides associados ou placas de Peyer e gânglios linfáticos mesentéricos e (b) difuso, composto por populações dispersas de linfócitos no epitélio e na lâmina própria. A parede intestinal contém macrófagos, células apresentadoras de antígeno (células dendríticas) e linfócitos T e B. Os tecidos linfoides associados à mucosa intestinal desempenham papel importante como primeira linha de defesa contra patógenos ingeridos, influenciando a resposta imunológica sistêmica, representada por linfonodos dispersos pelo organismo e pelo baço. Dessa forma, a administração oral de probióticos resulta em uma resposta imune sistêmica não somente do sistema gastrintestinal, como também de outros sistemas, como, por exemplo, o reprodutivo e o respiratório.

Os probióticos têm a capacidade de interagir com as células epiteliais intestinais da mucosa, modulando a imunidade intestinal inespecífica (Figura 52.2). Estudos têm mostrado que alguns lactobacilos podem estimular o sistema imune intestinal, produzindo IgA ou ativando as células *natural killer* (NK). Outros efeitos imunomoduladores estão relacionados ao aumento da atividade fagocítica e à promoção da proliferação de células B e, consequentemente, de IgA e IgG. Os probióticos também podem estimular a produção de citocinas, como, por exemplo, as citocinas anti-inflamatórias (interleucina 10 – IL-10; fator de necrose tumoral β – TNF-β), reduzindo ao mesmo tempo as citocinas pró-inflamatórias (TNF-α; inferferona-γ – IFN-γ; IL-8). Também apresentam a capacidade de estimular vários tipos de células linfoides de forma direta e indireta, regulando a produção de células T e de células dendríticas, que, por sua vez, são responsáveis pela apresentação de antígenos e pela resposta imune específica.

A resposta imunológica dos probióticos está diretamente relacionada com as espécies bacterianas em que atuam e até mesmo com diferentes cepas pertencentes a uma mesma espécie bacteriana; portanto, os efeitos benéficos de uma cepa probiótica não podem ser extrapolados, de modo simplista, para outras cepas da mesma espécie. Como exemplo, pode-se citar o *Lactobacillus acidophilus* que aumenta a proliferação de linfócitos no baço de camundongos, enquanto o *Lactobacillus casei* e o *Lactobacillus rhamnosus* a inibem.

Efeitos na inibição de agentes patogênicos intestinais

Estudos experimentais em roedores sugeriram que o mais importante mecanismo de ação dos probióticos está associado com a sua capacidade de interferir com a adesão e consequente invasão das bactérias patogênicas (Figura 52.2). A competição por receptores da mucosa intestinal é um dos mecanismos propostos para explicar os efeitos dos probióticos. A capacidade de aderência é um mecanismo primordial para a multiplicação e sobrevivência dos microrganismos tanto na pele como em mucosas, nas quais podem desenvolver-se bactérias patogênicas e não patogênicas. A exclusão competitiva ocorre a partir do momento em que o animal entra em contato com estes microrganismos. Alguns probióticos também produzem bacteriocinas para inibir a colonização de agentes patogênicos, porém seu papel na inibição *in vivo* é limitado. Metabólitos de baixo peso molecular (como peróxido de hidrogênio, ácidos láctico e acético e compostos aromáticos) são também muito importantes para que os probióticos exerçam seus efeitos inibitórios contra os microrganismos patogênicos. Atualmente, utilizam-se produtos contendo bactérias anaeróbicas não patogênicas para prevenir a colonização por *Salmonella* spp., *Campylobacter* sp. e outras bactérias no sistema digestório. Este mecanismo ocorre com a ocupação dos sítios ou receptores de mucosa do sistema digestório pelo probiótico.

Efeitos anticarcinogênicos

Os efeitos anticarcinogênicos de algumas bactérias probióticas deve-se ao fato de as mesmas se ligarem e degradarem agentes pró-carcinogênicos, de produzirem compostos antimutagênicos, de modularem enzimas pró-carcinogênicas no intestino e de suprimirem tumores via ativação do sistema imune. As bactérias intestinais desempenham um papel importante em casos de câncer de cólon, uma vez que animais *germ-free* induzidos quimicamente para este tipo de doença apresentaram incidência menor de tumores quando comparados com animais convencionais. Por outro lado, há relato (Gomes e Malcata, 2002) de que bactérias probióticas podem estar associadas à carcinogênese intestinal. Estudos têm sido realizados nessa área para compreender melhor as propriedades anticarcinogênicas dos probióticos.

Efeitos na competição por nutrientes

A capacidade metabólica das bactérias presentes no intestino grosso é grande e qualquer substrato ingerido

está sujeito a fermentação bacteriana. Os produtos da fermentação bacteriana são principalmente ácido láctico, ácidos graxos de cadeia curta e gases voláteis, como o CO_2, metano e hidrogênio. O intestino é uma região repleta de nutrientes oriundos da alimentação, cuja composição influencia diretamente a microbiota entérica; portanto, a composição dos alimentos é essencial para a modulação da microbiota entérica. Alterações significativas na composição da microbiota ocorrem em casos de mudanças de dieta, surgindo distúrbios entéricos que interferem com o ganho de peso e com a conversão alimentar dos animais. O uso de probióticos, nesta situação, leva a maior produção de enzimas lipolíticas, amilolíticas e proteolíticas, contribuindo para maior eficiência alimentar. As bactérias probióticas também competem pelos nutrientes disponibilizados através dos alimentos, interferindo, consequentemente, para o não crescimento de bactérias patogênicas. Um exemplo disso é a utilização de carboidratos pelas bactérias probióticas, uma vez que estes são necessários para o desenvolvimento do *Clostridium difficille*. Por outro lado, os probióticos também podem ter um efeito competitivo por nutrientes com o hospedeiro, especialmente quando se trata do consumo de glicose e de aminoácidos.

Nos **ruminantes**, acredita-se que os probióticos atuem principalmente das seguintes formas:

- Estimulação de fungos nativos do rúmen. Há estudos demonstrando *in vitro* que o *Aspergillus oryzae* estimula o crescimento de *Neosallimistic frontalis*, o qual completa ciclos metabólicos, desdobrando nutrientes complexos em substâncias mais simples e, assim, permitindo uma absorção mais rápida e eficiente desses nutrientes
- Aumento no número de bactérias celulolíticas no rúmen. Alguns estudos experimentais demonstraram que *Saccharomyces cerevisiae* estimula o crescimento de *Fibrobacter saccinogenes*, aumentando o metabolismo da celulose
- Aumento do metabolismo no rúmen. A presença de bactérias fermentadoras, como *Selenomonas ruminantium*, diminui a concentração do ácido láctico e, consequentemente, a redução do pH, que elimina a produção de bactérias patogênicas sensíveis ao pH
- Remoção de açúcares, substâncias tóxicas, metais pesados e oxigênio. O rúmen é um exemplo de lo-cal onde ocorre interação microbiana: diferentes microrganismos iniciam um processo metabólico que pode ser finalizado por outras espécies microbianas. Dessa forma, bactérias probióticas podem interferir nos processos metabólicos de diferentes espécies bacterianas e fúngicas do rúmen, eliminando substâncias tóxicas e metais pesados, interferindo com a presença de oxigênio e açúcares, possibilitando assim o crescimento de bactérias celulolíticas
- São, ainda efeitos atribuídos aos probióticos aumento da síntese de proteína, redução da produção de amônia e metano, diminuição da concentração de lactatos, modificação no perfil e na produção de ácidos graxos voláteis, aumento na digestão de fibras, aumento no fluxo de proteína no duodeno e melhora no perfil de aminoácidos, assim como um efeito regulador do pH ruminal.

Efeitos benéficos

Os probióticos são bastante seguros quando comparados aos antimicrobianos (antibióticos e quimioterápicos) utilizados como aditivos nas rações de animais de produção; acredita-se sejam eles uma alternativa efetiva e aceitável que maximiza a eficiência do crescimento do animal e garante ao consumidor um produto final isento de resíduos medicamentosos.

Os principais efeitos benéficos dos probióticos para os animais são:

- Favorecimento do crescimento da microbiota intestinal normal, mantendo o seu equilíbrio e impedindo a instalação de bactérias patogênicas
- Prevenção de infecções do trato intestinal por interferir de diferentes maneiras nas bactérias patogênicas, prevenindo a adesão e a colonização do trato intestinal
- Estimulação da imunidade local, possivelmente por estimular a produção de IgA no intestino, que, por sua vez, previne a colonização por bactérias patogênicas. Além disso, estimulam a produção de IgG sérica e contribuem para o aumento da resistência inespecífica a doenças
- Redução de reações inflamatórias devido à sua capacidade de proteger o intestino de agentes nocivos,

estimulando mais rapidamente os processos regenerativos da mucosa entérica

- Regulação da motilidade intestinal pelo balanço entre solutos e líquidos dentro do intestino, o que regula a motilidade intestinal e favorece a absorção de nutrientes. Há estudos mostrando que os probióticos diminuem a viscosidade do conteúdo intestinal, permitindo maior absorção de nutrientes e aumentando o ganho de peso e a conversão alimentar dos animais.

Para que os probióticos possam apresentar seus efeitos benéficos é necessário que ocorra a colonização bacteriana no trato intestinal. Nesse sentido, a capacidade de aderência é uma propriedade fundamental dos probióticos. Lembre-se, mais uma vez, que a aderência à mucosa permite a multiplicação das bactérias e um maior tempo de permanência das mesmas no trato entérico, impedindo assim a eliminação através do peristaltismo do intestino. A falta de eficiência em promover o ganho de peso pode ser atribuída à ausência na expressão de fatores de aderência, produção de bacteriocinas e atividade enzimática *in vivo*. Todos estes fatores associados melhoram a digestibilidade do alimento, aumentam a imunidade do animal e contribuem para a eliminação de possíveis patógenos entéricos.

Mostrou-se, por exemplo, que o *Lactobacillus salivarius*, isolado do papo de frangos, foi eficiente na composição de um probiótico; este apresentava capacidade de aderência às células epiteliais do intestino, atividade antagonista (altamente produtora de bacteriocinas e outros metabólitos) contra algumas bactérias patogênicas e sua alta competitividade *in vivo* se refletiu na sua velocidade de crescimento no ambiente intestinal.

Ressalte-se, assim, que o fator de adesão e a colonização são características muito importantes na seleção das bactérias que compõem os probióticos, pois estas terão a capacidade de ocupar os sítios e bloquear os receptores celulares, onde poderiam vir a ser encontradas bactérias potencialmente patogênicas.

Existe suficiente evidência científica para sugerir que algumas bactérias acidolácticas possam ser utilizadas como uma ferramenta prática relevante devido aos seus mecanismos de ligação que inativam micotoxinas. Este novo conhecimento e os mecanismos pelos quais isto acontece são de muita importância nos métodos de processamento de alimentos. Demonstrou-se que a aflatoxina B1 pode ligar-se à superfície bacteriana de duas cepas de *Lactobacillus rhamnosus,* provavelmente nos exopolissacarídeos, sendo capaz de reduzir a absorção de aflatoxina B1 em aves de 1 semana de idade, mostrando que o complexo é estável por pelo menos uma hora. Estes resultados sugerem que a descontaminação das dietas ou alimentos para animais pode realizar-se pela adição de bactérias acidolácticas probióticas não viáveis, prevenindo a ligação das aflatoxinas ao sistema gastrintestinal e sua remoção via fezes, sem efeitos nocivos para o hospedeiro.

Seleção de cepas apropriadas

A seleção de novas cepas e a elaboração de novos produtos são um desafio tanto para a ciência como para a indústria. O objetivo principal é selecionar cepas microbianas com uma ou mais propriedades funcionais testadas e comprovadas. É importante que a seleção seja realizada com base em evidências científicas de eficácia, inocuidade para o consumo e a possibilidade de determinação do componente eficaz. Os critérios-chave na seleção de uma cepa são os seguintes:

- **Aspectos gerais**: origem, identidade e resistência a mutações
- **Aspectos técnicos**: aspectos do crescimento *in vitro* e durante o processamento, sobrevivência e viabilidade durante o transporte e estocagem
- **Aspectos fisiológicos gerais**: resistência ao estresse do meio ambiente e aos fatores antimicrobianos existentes no sistema gastrintestinal e ao epitélio intestinal
- **Aspectos funcionais**: capacidade de aderência e colonização da mucosa, competitividade, antagonismo específico contra agentes patogênicos, estimulação da resposta imune, estimulação seletiva de bactérias residentes e estimulação do crescimento das bactérias intestinais normais
- **Aspectos de segurança**: não ser invasiva, não apresentar fatores de virulência e de genes de resistência.

Uso de probióticos nos animais

O uso de probióticos está crescendo rapidamente, sobretudo em animais produtores de alimento, pois há relatos que mostram serem eles capazes de auxiliar o ganho de peso e a conversão alimentar, melhorando a produção e a qualidade de produtos, como leite e ovos, além de promover o controle de patógenos que causam toxinfecção alimentar no homem, como *Salmonella* spp., *Campylobacter* sp., *Listeria* sp., *Escherichia coli* O157:H7, entre outras. O Quadro 52.3 mostra os probióticos utilizados como aditivos zootécnicos equilibradores da microbiota em diferentes espécies animais.

A maior parte dos probióticos que contém *Lactobacillus*, *Enterococcus* e *Bifidobacterium* são formulados em associações com o intuito de melhorar os índices zootécnicos e o controle de patógenos alimentares. O Quadro 52.4 apresenta alguns probióticos e os produtos de exclusão competitiva disponíveis no comércio para uso em animais de produção e sua composição, mostrando que a maioria possui associação de microrganismos.

QUADRO 52.3 Probióticos utilizados como agentes melhoradores do desempenho zootécnico em diferentes espécies animais.

Microrganismo	Espécie ou categoria de animal
Bacillus cereus var. *toyoi*	Frangos de corte, poedeiras, gado bovino de corte, coelhos para engorda
Bacillus licheniformis	Leitões
Bacillus subtilis	Marrãs, suíno de corte, frangos e perus de corte
Enterococcus faecium	Gado bovino de corte, suíno de corte e leitões, frango de corte
Lactobacillus casei	–
Lactobacillus plantarum	–
Lactobacillus rhamnosus	Leitões
Pediococcus acidilacti	Frango de corte, leitões
Saccharomyces cerevisiae	Coelhos, leitões, vacas leiteiras, gado bovino para corte
Streptococcus infantarius	Gado bovino

Fonte: Comissão Europeia de Proteção e Saúde do Consumidor.

Animais de produção

Aves

Experimentos têm sido realizados com preparações probióticas para estabelecer a capacidade dos mesmos em prevenir, reduzir ou inibir a colonização do trato intestinal das aves por agentes patogênicos. As cepas que apresentaram maior eficácia foram *Lactobacillus salivarium* em pintinhos de um dia, *Saccharomyces boulardii* em desafios experimentais com *S. enteritidis* e *S. typhimurium,* e a associação de *Lactobacillus acidophilus* com *Streptococcus faecium* que reduziu a quantidade de *Campylobacter jejuni* em aves. Algumas espécies de lactobacilos têm efeito diferente, dependendo do agente; por exemplo, *Lactobacillus reuteri* é capaz de reduzir a contaminação por *Clostridium perfringens* e não por *S. enteritidis*. Alguns trabalhos mostram que a utilização de probióticos em aves poedeiras pode aumentar a produção de ovos e melhorar a qualidade da casca do ovo.

Em frangos de corte, descreve-se um aumento significativo do ganho de peso, bem como da conversão alimentar. Os probióticos também aumentam a produção de anticorpos em frangos, promovendo estimulação da resposta imune inespecífica, a qual é importante na resistência às doenças. Os probióticos em poedeiras e em frangos de corte reduzem a colonização de bactérias patogênicas, como, por exemplo, *Salmonella* e *Campylobacter*. Este fato é relevante por promover inibição de agentes bacterianos patogênicos e, ainda, por prevenir toxinfecções alimentares.

Bovinos

Atualmente, os probióticos constituem uma alternativa relevante à utilização de antimicrobianos como agentes melhoradores do desempenho zootécnico de origem química na indústria de produção de gado bovino. A utilização de microrganismos, como levedura, para melhorar a eficiência digestiva e produtiva em ruminantes apresenta dados obtidos desde a década de 1950 tanto no relacionado com o aumento da produção de leite como no que concerne ao ganho de peso em gado de corte. Nos últimos anos, o interesse nestes produtos levou a sua maior utilização, pois são frequentemente indicados para melhorar a produtividade. A utilização de leveduras como *Saccharomyces cerevisiae* tem apresentado excelente resposta em ruminantes, tendo sido descritos: (a) aumento da taxa inicial da digestão da matéria seca ruminal nas primeiras 24 h de administração e aumento da atividade ruminal; (b) estabilização do pH ruminal devido à habilidade da levedura em prevenir o acúmulo de ácido láctico no rúmen; (c) alteração do metabolismo do nitrogênio ruminal, refletindo-se em menor concentração de amônia e em aumento da concentração de bactérias ruminais, fato este acompanhado por maior fluxo de nitrogênio bacteriano para o intestino delgado; (d) mudança na população microbiana do rúmen, com aumento das bactérias anaeróbicas, celulolíticas, proteolíticas e daquelas que utilizam ácido láctico.

QUADRO 52.4 Probióticos e produtos de exclusão competitivos comercializados: espécie animal indicada e composição.

Classe	Produto comercial (fabricante)	Espécie animal indicada	Composição
Probiótico	Gallipro® (CHR Hansen)	Aves	Vários resistentes à temperatura de peletização
	Bio Gus® (Biogenic Group)	Aves e suínos	*Saccharomyces cerevisiae* *Bacillus subtilis* *Aspergillus oryzae*
	Biotop®(Fatec)	Aves e suínos	*Bacillus subtilis*
	Citosima® (Laborclin)	Equinos	*Lactobacillus acidophilus*
	Colostrum® (Biocamp)	Frangos e aves adultas	Bactérias anaeróbicas *Enterococcus* spp. Bactérias lácticas
	Florafort® (Lab. Viafort)	Bovinos, caprinos, ovinos, suínos, caninos e felinos	*Bifidobacterium bifidum* *Enterococcus faecium* *Lactbacillus acidophilus* *Lactobacillus plantarum* *Saccharomyces cerevisiae*
	Protexin® (Novartis)	Aves, suínos, bovinos, ovinos	*Lactobacillus plantarum, Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium bifidum, Streptococcus thermophilus, Enterococcus faecium*
Produto deexclusão competitiva	Aviguard® (Bayer S.A.)	Galinhas	Bactérias liofilizadas anaeróbicas, *Enterococcus* sp., *Lactobacillus* sp.

	Broilact® (Imuvet Comercial Ltda.)	Aves	*Enterococcus* spp. *Lactobacillus* spp. Bactérias anaeróbicas Bactéria coliformes não patogênicas
	MSC® – Mucosal Start Culture (Wayne Farms – EUA)	Galinhas	Bactérias anaeróbicas, *Enterococcus* sp., *Lactobacillus* sp., obtidas da mucosa de aves livres de patógenos

Os probióticos têm papel importante nos sistemas de criações intensivas de bovinos, especialmente em bovinos de leite. Muitos produtores e médicos-veterinários têm inoculado fluido ruminal de animais sadios em animais doentes para estimular a função do rúmen e melhorar o consumo de matéria seca pelos mesmos. Porém, esta prática não está alicerçada em estudos controlados que documentem a eficácia do procedimento; também não existem produtos comerciais formulados tomando como base neste conceito. No entanto, há muitos probióticos contendo misturas bacterianas para uso em dietas de ruminantes; eles frequentemente contêm misturas de lactobacilos, bifidobactérias e enterococos, entre outras. O benefício destes produtos, especialmente das misturas de lactobacilos, seria decorrência da sua atividade na primeira parte do intestino, e não no rúmen. Os resultados que proporcionam estão relacionados com o aumento da produção de leite e de gordura usada na produção de manteiga por induzir o equilíbrio tanto da microbiota ruminal como da intestinal.

Alguns estudos realizados com *L. acidophilus* demonstraram redução tanto da ocorrência de diarreia como da contagem de bactérias coliformes. Em vacas leiteiras em produção, o *L. acidophilus* aumentou a produção de leite, tendo-se sugerido que a suplementação com este microrganismo poderia ter um efeito benéfico, especialmente durante o período de seca.

Equinos

Os cavalos, especialmente aqueles de trabalho e de esporte, estão submetidos ao estresse permanente e predispostos às infecções do sistema digestório, o que afeta o rendimento e o desenvolvimento muscular. Vários estudos mostraram eficácia dos probióticos no controle de diarreias em animais jovens, reduzindo o quadro clínico de desidratação e, consequentemente, morte destes animais. Porém, apesar de não existirem critérios definitivos que avaliem a eficácia destes produtos em equinos, um estudo realizado para identificar bactérias lácticas que poderiam ser benéficas em cavalos mostrou que o *Lactobacillus pentosus* WE7 apresenta propriedades tanto *in vivo* como *in vitro,* propriedades estas que podem ser úteis na prevenção e no tratamento de doenças entéricas nesta espécie.

Suínos

Os três principais tipos de probióticos utilizados em suínos são os *Lactobacilli* viáveis e não viáveis e os *Enterococci faecium* viáveis. Em decorrência das mudanças que ocorrem nos leitões no período de desmame e que sabidamente afetam o consumo de alimento, propiciando o aparecimento de doenças principalmente diarreicas, preconiza-se o uso dos probióticos na etapa de desmame; nesta fase, eles melhoram a conversão alimentar, fato este provavelmente relacionado à modificação da microbiota residente e a uma redução concomitante da ocorrência de problemas digestivos.

Os suínos produzidos em criações intensivas são submetidos ao estresse devido ao crescimento rápido e ao aparecimento de complicações entéricas por *Escherichia coli* enterotoxigênica, *Clostridium perfringens* e outros patógenos entéricos que causam desidratação, alterações no ganho de peso e morte de leitões recém-nascidos. Outro fator que diminui a produção de suínos é o surgimento de diarreias no pós-desmame devido à mudança de ração, por alteração na composição do alimento. O uso de probióticos nesta fase crítica reduz significativamente o quadro clínico de diarreia no pós-desmame, permitindo a adição de níveis baixos de antibióticos à ração, evitando, desta forma, ocorrência de alterações na microbiota intestinal, que podem inclusive favorecer o aparecimento de bactérias multirresistentes. Em suínos, os probióticos contendo lactobacilos, algumas espécies de *Bacillus*, *Enterococcus*, *Bacteroides* e outros têm mostrado alguma eficácia

na prevenção de doenças infecciosas associadas à diarreia. A administração de probióticos melhorou o ganho de peso vivo, a conversão alimentar e a taxa de sobrevivência nos leitões. Os lactobacilos adicionados à dieta melhoraram também a resposta imune dos leitões desmamados às 4 semanas de idade, com redução significativa da ocorrência de diarreias e de mortalidade.

Lagomorfos

Os lagomorfos (coelhos) são animais herbívoros e parte dos alimentos são digeridos no ceco, local densamente colonizado por bactérias. A maioria dos estudos tem focado a microbiota anaeróbica do ceco e as bactérias patogênicas da microbiota intestinal. A microbiota intestinal dos coelhos é predominantemente composta por bactérias anaeróbicas, bactérias gram-negativas, como as dos gêneros *Enterobacter* e *Escherichia*, e, em menor quantidade, por bactérias gram-positivas, como as dos gêneros *Bacillus*, *Enterococcus* e *Staphylococcus*. Diferentemente do que ocorre com outros mamíferos, o gênero *Lactobacillus* não é uma das principais bactérias presentes no intestino dos lagomorfos.

Afecções gastrintestinais são comumente descritas em coelhos e nestes casos é frequente a administração de probióticos para aliviar os sinais clínicos; probióticos são também usados profilaticamente nesta espécie para minimizar os efeitos adversos observados na microbiota intestinal durante a antibioticoterapia. Porém, há poucos relatos na literatura sobre os efeitos de probióticos em coelhos, apesar de estes também serem usados nesta espécie, como modelo de pesquisa para uso de tais agentes em seres humanos.

Evidências preliminares em criações comerciais de coelhos de corte sugerem que os probióticos promovam vários benefícios à saúde desses animais como, por exemplo, aumento da produtividade, diminuição do intervalo entre os partos e o acasalamento, redução do intervalo entre a amamentação e o próximo parto, aumento do ganho de peso e efeito imunoestimulante. Diferentes probióticos comerciais têm sido testados em criações comerciais de coelhos, apresentando resultados variáveis. Neste sentido, embora alguns estudos com probióticos à base de *Saccharomyces cerevisiae* relatem boa eficácia, em outros não foram observadas alterações significantes na microbiota intestinal após a suplementação, seja com esta bactéria ou com *Enterococcus faecium*. Deve ser salientado, no entanto, que os melhores resultados foram obtidos sempre em criações que apresentavam condições precárias de manejo.

Aquicultura

Em aquicultura é comum a ocorrência de doenças causadas por bactérias, vírus, fungos, algas e parasitos, refletindo-se em grandes perdas econômicas. A intensificação da aquicultura e a globalização do comércio de produtos levaram também ao desenvolvimento da indústria dos probióticos nesta área. Durante alguns anos era prática comum a utilização injustificada de aditivos químicos que contaminavam o meio ambiente e, também, a administração de medicamentos como antiparasitários e antimicrobianos para prevenção de doenças. Essas práticas resultaram no desenvolvimento de parasitos e bactérias resistentes aos agentes empregados. Com isso a utilização de probióticos nessa área vem ganhando progressivamente maior espaço. Na aquicultura, o objetivo principal da utilização dos probióticos é manter ou restabelecer uma relação favorável ou equilíbrio entre a microbiota residente e os microrganismos patogênicos que constituem a microbiota do sistema digestório dos peixes.

A maioria dos probióticos utilizados na aquicultura é composta por bactérias fotossintéticas ou leveduras e por bactérias dos gêneros *Bacillus*, *Rhodobacter*, *Rhodococcus*, *Streptococcus*, entre outras. Os efeitos benéficos destes produtos incluem: contribuição enzimática à digestão, melhora do valor do alimento, inibição de microrganismos patogênicos, atividades antimutagênica e anticarcinogênica, atividade antiviral, promoção do crescimento e aumento da resposta imune. Em relação ao meio ambiente de criação, auxiliam na reciclagem de nutrientes da água, na decomposição da matéria orgânica e, consequentemente, na melhora da qualidade da água; este último item tem sido positivamente associado a melhora dos índices produtivos. Cada vez mais estudos relacionados com a suplementação de probióticos na dieta desses animais têm sido associados com melhora do crescimento e da taxa de conversão alimentar, redução da mortalidade, melhora na digestão e absorção de nutrientes. O desempenho mais promissor tem sido relatado aos probióticos compostos por *Bacillus* sp.

Animais de companhia

Cães e gatos

A microbiota intestinal de cães e gatos é composta predominantemente pelos filos Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria e Fusobacteria, bem como pelo Eubacterium em gatos. Podem ser observadas diferenças na composição da microbiota intestinal entre cães e gatos na distinção dos gêneros e de espécies bacterianas. *Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus salivarius* são comumente descritos na microbiota intestinal de cães saudáveis. Em gatos as espécies mais observadas são *Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus salivarius, Lactobacillus johnsonii, Lactobacillus reuteri* e *Lactobacillus sakei.* A bifidobactéria é encontrada em maior proporção em felinos. No entanto, gatos com doença inflamatória intestinal apresentam diminuição significante de bifidobactéria na microbiota intestinal, o que mostra que o desequilíbrio da microbiota intestinal pode contribuir para o desenvolvimento de doenças. Assim, a indústria de rações tem tentado melhorar a composição das dietas, adicionando probióticos, visando contribuir para a melhora da saúde dos animais; contudo, vale ressaltar que ainda existem poucos estudos nessa área.

Sabe-se que para exibirem melhor os seus efeitos benéficos os probióticos devem ser originados da própria microbiota do hospedeiro; no entanto, os microrganismos utilizados atualmente como probióticos em cães e gatos não são específicos do sistema gastrintestinal desses animais. Estudos com probióticos nestas espécies animais têm apresentado resultados promissores, como, por exemplo, em prevenção e tratamento da gastroenterite aguda, tratamento da doença inflamatória intestinal, prevenção de alergias, tratamento da obesidade, infecções do trato urogenital, gastrites por *Helicobacter* e infecções parasitárias.

Outro fato que tem incrementado a pesquisa relacionada aos probióticos em animais de companhia se refere à preocupação com alterações na microbiota intestinal que se manifestam a longo prazo, podendo induzir o surgimento de bactérias multirresistentes. Neste contexto, devido à proximidade destes animais com seus proprietários, essas bactérias multirresistentes poderiam ser transferidas ao homem, tornando-se um problema de saúde pública.

Aves de companhia

O interesse das pessoas por aves como animais de estimação é grande e vem se tornando cada vez mais frequente. Algumas espécies apresentam grande longevidade em cativeiro e é comum a ocorrência nelas de afecções gastrintestinais devido ao manejo inadequado dos animais. As bactérias que colonizam o trato intestinal precocemente tendem a persistir ao longo da vida da ave e a formação dessa microbiota se dá imediatamente após o nascimento. Embora existam poucos estudos que descrevem a microbiota intestinal dessas aves, sugere-se que ela seja composta principalmente por bactérias gram-positivas, como *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides, Enterococcus, Staphylococcus* e *Streptococcus*.

Embora a suplementação com probióticos em aves de companhia venha sendo amplamente utilizada, não se encontra comprovação de sua eficácia na literatura. Neste sentido, em um estudo realizado em periquitos australianos com alta mortalidade devido a um surto por *Escherichia coli* patogênica, observou-se melhora após a administração de uma formulação contendo probiótico destinada para aves e répteis; em outros estudos empregando-se filhotes de psitacídeos alimentados com ração contendo probióticos formulados para vacas e cabras, não se constatou melhora significativa na taxa de crescimento e de sobrevivência das aves. Assim, parece que está sendo reforçada a hipótese de que estes produtos, para serem eficazes, devem ser espécie-específicos.

Répteis

A microbiota intestinal dos répteis (quelônios) é composta tanto por bactérias gram-positivas quanto gram-negativas, como *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Pseudomonas* spp., *Yersinia* spp. e *Pasteurella* spp. Porém, as bactérias gram-negativas compõem uma porção maior da microbiota intestinal, quando comparada com aquela de aves e de mamíferos. Essas bactérias gram-negativas, apesar de fazerem parte da microbiota normal desses animais, também são patógenos oportunistas e podem causar doenças.

A administração de probióticos em quelônios é realizada com frequência na clínica veterinária como forma

de tratamento de doenças do sistema gastrintestinal. Essa prática tem se baseado em produtos desenvolvidos para a produção de tartarugas. Os probióticos são compostos principalmente pela bactéria *Bacillus subtilis*, uma bactéria gram-positiva, não patogênica, que possui capacidade de formar esporos, apresentando boa viabilidade após a peletização, e que possui alta resistência às condições do ambiente gástrico destes animais. Um dos importantes efeitos benéficos desses probióticos é o balanceamento da microbiota intestinal, inibindo a colonização por bactérias patogênicas e estimulando o aumento da colonização por bactérias benéficas como, por exemplo, por bactérias acidolácticas. Mostrou-se que a administração de probióticos à base de bactérias do gênero *Bacillus* melhora a absorção dos alimentos e aumenta o metabolismo dos répteis, resultando no melhor desenvolvimento dos animais.

Roedores

Os roedores (cobaias, ratos e camundongos) são frequentemente utilizados como modelos de pesquisa para os seres humanos. No entanto, existem poucos estudos descrevendo a microbiota intestinal desses animais e não há probióticos formulados especificamente para estas espécies.

A microbiota intestinal de roedores é composta principalmente por bactérias gram-positivas, como *Streptococcus* spp., *Bacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp., entre outras. Afecções gastrintestinais nestas espécies são frequentes devido a mudanças bruscas de alimentação, administração de antimicrobianos e imunossupressão. A utilização de probióticos nesses animais é uma prática utilizada; contudo, é empírica uma vez que não há estudos comprovando seus efeitos. No entanto, trabalhos realizados para avaliação de cepas probióticas utilizando estes animais como modelos de pesquisa têm apresentado resultados importantes, como a modulação da microbiota intestinal de animais obesos e com a síndrome do intestino irritável. Verificou-se, ainda, que o uso de probióticos previne a intolerância à glicose, reduz a perda óssea em animais com diabetes, promove melhora do quadro de infecções parasitárias, reduz a incidência de infecção em animais prenhes, assim como partos prematuros, entre outros efeitos benéficos.

PRÉ-BIÓTICOS

O conceito de pré-biótico foi introduzido em meados de 1990 por Gibson e Roberfroid, como sendo um ingrediente alimentar não digestível com efeitos benéficos sobre o hospedeiro, devido à estimulação seletiva que faz do crescimento ou da atividade de uma ou mais bactérias no cólon. Este conceito foi revisto, em 2004, por Gibson *et al*. e posteriormente em 2008 pela Associação Científica Internacional para Probióticos e Pré-bióticos (ISAPP, do inglês International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics), sendo considerado como pré-biótico “um ingrediente seletivamente fermentado que resulta em mudanças específicas na composição e/ou na atividade da microbiota gastrintestinal, proporcionando benefícios para a saúde do hospedeiro”.

Em 2008, propôs-se o conceito de “normobiose” para caracterizar a microbiota normal do intestino, na qual gêneros e espécies de microrganismos com benefícios potenciais à saúde do hospedeiro predominam em número sobre outros potencialmente nocivos. O oposto é denominado de “disbiose”, que é caracterizada por uma microbiota intestinal na qual predominam gêneros/espécies nocivas, criando situações de propensão às doenças. Grande parte das pesquisas nessa área se concentrou e ainda está dirigida à estimulação seletiva de bifidobactérias e lactobacilos. No futuro tais pesquisas devem ser expandidas para outros gêneros de bactérias, como, por exemplo, *Eubacterium*, *Faecalibacterium* e *Roseburia*.

O princípio do uso dos pré-bióticos consiste no fato de que produtos que induzem uma modificação seletiva da microbiota gastrintestinal promovem também efeitos fisiológicos benéficos, reduzindo o risco de doenças sistêmicas e intestinais. Entre os efeitos mais importantes podem ser mencionados: (a) melhora e/ou estabilização da composição da microbiota intestinal; (b) melhora das funções intestinais; (c) aumento da absorção de minerais e melhora na saúde dos ossos; (d) modulação da produção de peptídios gastrintestinais; (e) estabelecimento (após o nascimento) e regulação/modulação das funções imunes; (f) melhora das funções da barreira intestinal; (g) redução do risco de infecções intestinais, bem como efeitos relacionados com a redução de risco de câncer, de inflamação, e de síndromes metabólicas, entre outros.

Para que um ingrediente seja classificado como pré-biótico é necessário que ele apresente as seguintes

características: (a) nunca ser hidrolisado ou absorvido na primeira parte do sistema gastrintestinal; (b) ser um substrato seletivo para uma ou um limitado grupo de bactérias benéficas; (c) modificar beneficamente a atividade da microbiota intestinal; e (d) modular positivamente o sistema de defesa do hospedeiro. Estas substâncias influenciam o ecossistema bacteriano mediante o aumento da população de bifidobactérias e lactobacilos, e a diminuição do pH no lúmen intestinal.

O interesse maior pelo uso destas substâncias, quando comparadas com os probióticos, está na sua viabilidade, pois não são microrganismos. Assim, toleram variações de umidade e temperatura, e outras condições ambientais, bem como de manipulação, o que facilita seu emprego e reduz o risco de perda de sua atividade.

Os principais produtos da fermentação dos pré-bióticos são ácidos graxos de cadeia curta, majoritariamente, os ácidos acético, propiônico e butírico. Estes ácidos produzem diminuição do pH do intestino, afetando grande parte de microrganismos patogênicos e favorecendo a homeostase do mesmo. Os probióticos são alimentos não digestíveis, mas fermentáveis, que estimulam seletivamente uma ou algumas populações microbianas no hospedeiro, proporcionando a eles uma fonte de energia. O sucesso no uso dos pré-bióticos depende da concentração inicial da espécie probiótica preexistente no sistema gastrintestinal e do pH no lúmen do intestino. Os oligossacarídeos do leite materno são considerados protótipos dos pré-bióticos, porque estimulam o crescimento preferencial de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* no cólon de neonatos alimentados exclusivamente com leite materno.

Dentre as funções biológicas atribuídas aos pré-bióticos podem ser mencionados: (a) tropismo para bactérias do cólon; (b) regulação do balanço nitrogenado por meio da retenção de NH_4 no lúmen intestinal; e (c) manutenção do equilíbrio hidroiônico intestinal. Outros efeitos de importância são a redução dos níveis séricos de triglicerídeos e de colesterol total, a otimização da glicemia e o aumento de biodisponibilidade de alguns minerais como cálcio, ferro e zinco.

Dentre os pré-bióticos disponíveis, os que possuem estudos que permitem classificá-los como ingredientes alimentares funcionais incluem os frutanos, os β-glucanos e os oligossacarídeos, como mostra o Quadro 52.5. Este quadro mostra também os principais representantes de cada grupo e sua fonte de obtenção.

Considerando-se os frutanos, a inulina é o pré-biótico mais estudado e também aquele mais comercializado; é um carboidrato resistente ao calor e muito solúvel que pode ser sintetizado por algumas plantas, fungos e bactérias; possui uma estrutura que pode ser linear ou ramificada. A presença dos frutanos nas plantas foi observada pela primeira vez em 1804, quando foram extraídos a partir da *Inula helenium*; no reino vegetal somente 15% da flora angiosperma é capaz de produzir este carboidrato. O Quadro 52.6 mostra os efeitos dos frutanos administrados aos animais monogástricos.

QUADRO 52.5 Pré-bióticos: grupos, agentes e fonte.

Grupo	Nome	Fonte
Frutanos	Inulina	Extraída de plantas das famílias Liliaceae, Amaryllidaceae, Graminae e Compositae, conhecidas na alimentação humana, como cebola, alcachofra, aspargo, alho, banana, trigo etc.
β-glucanos	b(1,2) glucanos cíclicos	*Agrobacterium, Rhizobium, Sinorhizobium, Brucella* sp.
	Curdlana	*Alcaligenes faecalis*
	Extrato de chaga	Micélio de *Inonotu obliqus*
	Ganoderma	*Ganoderma lucidum*
	Glomerelana	*Glomerella cingulata*
	Glucanos de leveduras (zymosan, zymocel,	*Saccharomyces cerevisiae*

	betafectina)	
	Glucanos carboximetilados (pleuran)	*Pleurotus ostreatus/P. tuberegium*
	Grifolano	*Grifola frondosa*
	Laminarano	*Laminaria* spp.
	Lentinano	*Lentinus edodes*
	Polissacarídio K	*Trametes versicolor*
	Schizophyllan	*Schizophyllum commune*
	Scleroglucan	*Sclerotium glucanicum, S. rolfsii*
	Sclerotinan	*Sclerotinia sclerotiorum*
	T-4-N, T-5-N	*Phallus indusiatus*
Oligossacarídeos	Frutoligossacarídeos (FOS)	Banana, tomate etc.
	Galactoligossacarídeos (GOS)	Substratos ricos em lactose
	Mananoligossacarídeos (MOS)	*Saccharomyces cerevisae*

QUADRO 52.6 Efeitos dos frutanos (pré-bióticos) em animais monogástricos.

Espécie	Ação
Suínos	Redução de enterobactérias no cólon
	Redução da excreção de amoníaco
	Mudança na atividade metabólica das bactérias
Coelhos	Diminuição da mortalidade
	Aumento da ácido graxos de cadeia curta (AGCC) com redução do pH cecal
Frango de corte	Aumento de *Bifidobacterium* spp.
	Diminuição da mortalidade
Galinhas poedeiras	Aumento de absorção de cálcio e fósforo na tíbia
	Aumento da dureza da casca do ovo
	Diminuição de colesterol na gema do ovo
Patos	Diminuição do pH cecal
	Aumento de ácidos graxos de cadeia curta (butírico)

Adaptado de García Curbelo *et al.*, 2012.

Os β-glucanos são compostos **polissacarídeos** de monômeros de **D-glicose** unidos por **ligações β-glicosídicas**. São obtidos de várias fontes naturais (Quadro 52.5), como as leveduras e os fungos, que produzem os β-glucanos (1,3) e (1,6), os grãos de cereais que apresentam β-glucanos (1,3) e (1,4), e as

bactérias que apresentam o β-glucano (1,3); estas diferenças estruturais refletem-se em sua funcionalidade e propriedades. Os β-glucanos não promovem o enriquecimento seletivo para bactérias, mas atuam como imunoestimulantes. Nas doenças infecciosas nas quais se faz uso de antimicrobianos, os β-glucanos têm sido considerados uma alternativa terapêutica, uma vez que estimulam o sistema imune sem deixar resíduos nos tecidos dos animais tratados e nos produtos deles derivados. Vale destacar que os β-glucanos obtidos de alguns cereais como a cevada têm sua utilização limitada em alimentos para aves, devido aos efeitos prejudiciais que exercem sobre a atividade enzimática e morfológica intestinal das mesmas, o que resulta em redução da absorção de nutrientes, alteração da atividade da microbiota intestinal e, consequentemente, em aumento da suscetibilidade a algumas doenças.

O efeito dos β-glucanos sobre a imunidade tem sido demonstrado e provavelmente inclui ativação de macrófagos citotóxicos, células T e células NK, bem como a promoção de diferenciação de células T, entre outros efeitos estimulantes. Foi sugerido também seu papel como um importante estimulador da imunidade das mucosas no sistema digestivo. Estudos *in vitro* demonstraram que os β-glucanos (1,3) e (1,6), procedentes de leveduras e fungos, podem melhorar a atividade funcional dos macrófagos, bem como ativar a atividade antimicrobiana das células mononucleares e neutrófilos. Esta melhora na função imune é o resultado do aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e produção de quimiocinas.

Tanto os oligossacarídeos como os polissacarídeos podem apresentar atividade pré-biótica, porém aqueles com baixo grau de polimerização constituem substratos de fácil fermentação para os microrganismos intestinais benéficos. Dentre os oligossacarídeos, a maioria dos estudos em animais tem sido realizada como os frutoligossacarídeos (FOS); estas substâncias estimulam as bifidobactérias (primeiras bactérias a colonizar o intestino) muito mais que outras populações bacterianas intestinais. Os FOS influenciam a homeostase das células na parede intestinal e bloqueiam a colonização das bactérias patogênicas, por mecanismos de imunomodulação e atividade bacteriostática. Os mananoligossacarídeos (MOS) empregados em estudos realizados em perus mostraram bons resultados no ganho de peso, melhorando a conversão alimentar nas primeiras oito semanas de idade. Observou-se também aumento significante de IgG e IgA no plasma e na bile, indicando efeito positivo sobre o sistema imune; porém, sua eficiência ainda não foi demonstrada no controle de infecções. Mostrou-se, ainda, que a associação de FOS/MOS com produtos de exclusão competitiva (como bactérias anaeróbicas estritas ou facultativas e enterococos) oferece maior proteção contra a colonização intestinal por *Campylobacter* sp.

Modo de ação

Os pré-bióticos estimulam favoravelmente a microbiota do intestino. As evidências sobre o modo de ação exato envolvido na sua eficácia ainda não estão claras. Porém, foi sugerido que o principal modo de ação é a imunomodulação, que inclui o crescimento seletivo de bactérias acidolácticas, o que resultaria no aumento de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como acetato, propionato e especialmente butirato, os quais estimulam a integridade intestinal e são a principal fonte de energia das CEIs. Esta alta concentração de AGCC está correlacionada com o baixo pH, o qual se associa diretamente com a supressão de alguns agentes patogênicos e com o aumento da solubilidade de alguns nutrientes. Este aumento de AGCC em contato direto com as células imunes no sistema digestório e a mudança na produção da mucina contribuem para a baixa incidência de bactérias da barreira intestinal, promovendo, desta maneira, redução de algumas bactérias patogênicas, como *Salmonella* e *Campylobacter* neste local.

Uso dos pré-bióticos nos animais

Os pré-bióticos têm sido utilizados na indústria da alimentação animal para melhorar a saúde e o bem-estar de aves, suínos, bovinos, equinos e cães, porém, muitos deles ainda são muito caros para sua utilização na criação comercial. Isso ocorre porque, na criação comercial, as estratégias de redução de agentes patogênicos estão ainda associadas ao uso dos antimicrobianos, que são mais baratos. Por outro lado, o receio de disseminação de resistência bacteriana devido ao uso contínuo de antimicrobianos pode propiciar a viabilidade econômica dos pré-bióticos para uso na produção animal, tornando-os acessíveis comercialmente.

A suplementação de dietas de aves e suínos é geralmente associada ao estímulo que produzem na

proliferação da microbiota. Em suínos, por exemplo, a utilização de galactoligossacarídeos (GOS) e FOS foi associada ao aumento nas bifidobactérias, tanto *in vivo* quanto *in vitro*. Os estudos até aqui realizados permitem sugerir que a utilização destes produtos é uma alternativa viável para controle de alguns agentes patogênicos, permitindo programas livres de antimicrobianos.

Em aves, verificou-se que a utilização de GOS aumentou o crescimento de algumas bactérias gastrintestinais, especialmente lactobacilos, bifidobactérias e/ou seus produtos de fermentação, representados principalmente pelos AGCC, responsáveis pela modulação da microbiota e pela melhora da saúde intestinal. Este efeito imunomodulador no hospedeiro pode também, no futuro, atuar como reforço nas respostas induzidas por vacinas administradas oralmente.

A utilização de pré-bióticos em ruminantes representa um grande desafio, devido às diferenças nas populações microbianas dos compartimentos gástricos e o volume do sistema gastrintestinal. Algumas evidências de eficácia têm sido demonstradas; porém, para estes animais a utilização de simbióticos, como estratégia para controlar agentes patogênicos, pode se tornar uma ferramenta economicamente mais viável.

Além dos seus efeitos sobre o sistema gastrintestinal e sobre o sistema imune, os pré-bióticos favorecem melhora em parâmetros de desempenho, como ganho de peso corporal, conversão alimentar e melhora no peso da carcaça.

SIMBIÓTICOS

Os probióticos e pré-bióticos simultaneamente presentes em um produto, atuando de forma sinérgica, são chamados de simbióticos. O termo simbiótico está associado ao conceito de sinergismo e deve ser utilizado para produtos nos quais o pré-biótico favorece seletivamente o probiótico contido na mesma fórmula. A interação de probiótico e pré-biótico *in vivo* pode ser favorecida por uma adaptação do probiótico ao substrato pré-biótico anterior ao consumo.

O simbiótico, pela combinação de seus ingredientes (probiótico e pré-biótico), melhora a sobrevivência do probiótico no organismo, porque seu substrato específico é fornecido pelo pré-biótico. Alguns dos simbióticos utilizados para seres humanos são associações de: bifidobactéria + FOS; lactobacilos + lactitol; e bifidobactérias + GOS. A utilização de simbióticos tem sido testada com sucesso em frangos de corte, sendo uma alternativa viável ao uso dos antimicrobianos empregados como agentes melhoradores do desempenho zootécnico. A evidência atual parece demonstrar que a utilização de um simbiótico é capaz de otimizar os resultados obtidos com o uso dos probióticos, em termos de modulação imune e controle bioecológico intestinal. Por outro lado, Bengmark (2000) ressalta que a associação de múltiplos probióticos seria superior ao uso de um único, conceito este baseado na denominada defesa por diversidade. Neste contexto, os efeitos clínicos de um único probiótico seriam menores que os de múltiplos probióticos, os quais seriam inferiores aos efeitos obtidos com um simbiótico simples (probiótico + pré-biótico), que na sequência seriam inferiores frente a uma mistura simbiótica contendo muitos pré-bióticos e probióticos. Muitas vantagens podem ser atribuídas a estas misturas comparadas aos produtos individuais, como, por exemplo: (a) o efeito do tratamento se estende a todo o sistema gastrintestinal; (b) as preparações não são demasiado sensíveis aos processos de manufatura de alimentos; (c) a concorrência de cepas probióticas pode melhorar a capacidade de usar açúcares não absorvíveis como fonte de carbono. Porém, deve-se inibir os efeitos estimulantes de outras, fazendo com que a combinação de muitos probióticos e pré-bióticos nem sempre culmine com bons resultados.

Em alguns estudos observou-se a eficácia de simbióticos, especialmente no pré-abate, os quais produziram, de maneira geral, uma redução significante de bactérias patogênicas que causam infecções transmitidas pelos alimentos de origem animal; ao mesmo tempo, produziram uma resposta positiva nos parâmetros de desempenho zootécnico em diferentes espécies de animais criadas para consumo humano. Em ruminantes, especialmente em vacas leiteiras, o *Lactobacillus casei* administrado junto com dextrano resultou em aumento da produção de leite, incluindo leite total, gordura e sólidos não graxos. Em frangos de corte alimentados com lactobacilos e pré-bióticos foi demonstrada melhora no ganho de peso, na conversão alimentar e na saúde dos animais. Em suínos, a administração de *Lactobacillus casei* e maltodextrina resultou na redução de aderência de *Escherichia coli* enterotoxigênica (ETEC) no intestino.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ecossistema gastrintestinal compreende uma aliança estável entre o epitélio, a imunidade e a microbiota residente. Estes três componentes evoluem conjuntamente, de tal maneira que a interação e o funcionamento harmonioso dos três proporcionam a homeostase da função e a atividade normal. Em particular, a microbiota difere na preferência por substratos e requerimentos para seu crescimento; desta forma, a composição química da dieta determina a distribuição das populações bacterianas no sistema gastrintestinal. Consequentemente, é possível mudar a população de bactérias não benéficas para benéficas, modificando-se a dieta e também empregando-se probióticos, pré-bióticos e simbióticos.

A demonstração de que os probióticos, pré-bióticos e simbióticos têm um impacto benéfico na microbiota intestinal é um requisito para seu reconhecimento como produtos cientificamente eficientes. Contudo, são ainda necessários estudos de maior duração e em maior número de animais para avaliação do impacto destas substâncias sobre a microbiota intestinal; neste sentido, *as populações microbianas existentes no sistema digestório são suscetíveis a modificaçã*o frente às variações no regime alimentar e na duração do uso destes produtos. Além disto, devem também ser mais bem estudadas as influências da microbiota nativa, bem como as relações que ela tem com o sistema imune. Atualmente, mais estudos relacionados aos efeitos dos simbióticos estão sendo realizados, uma vez que ao menos aparentemente eles têm se mostrado mais eficientes que a utilização separada de probióticos e pré-bióticos.

A microbiota é um elemento importante à saúde dos animais. Fatores como meio ambiente, medicamentos, estresse e outros podem apresentar efeitos adversos na composição ou na atividade da microbiota normal. Essas alterações podem ser corrigidas pela adição de microrganismos viáveis (probióticos), ou pela estimulação de componentes específicos, como as bifidobactérias, ou, ainda, pela estimulação da microbiota, suplementando-a com alguns aditivos específicos (pré-bióticos). Essas associações podem reconstituir a microbiota, levando a benefício aos animais tratados aos produtores e, em consequência, aos consumidores destes produtos.

BIBLIOGRAFIA

Aathouri, N.; Bouras, M.; Tome, D.; Marcos, A.; Lemonnier, D. Oral ingestion of lactic acid bacteria by rats increases lymphocyte proliferation and interferon production. *Br. J. Nutr.*, v. 87, p. 367-373, 2001.

Abe, F.; Ibayashi, N.; Shimamura, S. Effect of administration of bifidobacteria and lactic acid bacteria to newborn calves and piglets. *J. Dairy. Sci., v.* 78, p. 2838-2846, 1995.

Abdel-Samee, A.M. Using some antibiotics and probiotics for alleviating heat stress on growing and doe rabbits in Egypt. *World Rabbit Sci., v.* 3, p. 107-111, 1995.

Ait-Belgnaoui, A.; Colom, A.; Braniste, V.; Ramalho, L.; Marrot, A.; Cartier, C. Houdeau, E.; Theodorou, V.; Tompkins, T. Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. *Neurogastroenterol. Motil*., v. 26, p. 510-520, 2014.

Allegretti, L.; Revolledo, L.; Astolfi-Ferreira, C.S.; Chacón, L M.; Martins, L.M.; Seixas, G.H.F.; Ferreira, A.J.P. Isolation and molecular identification of lactic acid bacteria and *Bifidobacterium* spp. from faeces of Blue-fronted Amazon Parrot in Brazil. Benef. Microbes., v. 5, p. 597-503, 2014.

Balcázar, J.L.; de Blas, I.; Ruiz-Zarzuela, I.; Cunningham, D.; Vendrell, D.; Múzquiz, J.L. The role of probiotics in aquaculture. *Vet. Microbiol*., v. 114, p. 173-186, 2006.

Ballongue J.; Schumann C.; Quignon P. Effects of lactulose and lactitol on colonic microflora and enzymatic activity. *Scand. J. Gastroenterol.*, suppl. 222, p. 41-44, 1997.

Barrow, P.A.; Tucker, J.F.; Simpson, J.M. Inhibition of colonization of the chicken alimentary tract with *Salmonella typhimurium* gram-negative facultatively anaerobic bacteria. *Epidemiol. Infect*., v. 98, p. 311-322, 1987.

Beasley, S.S.; Manninen, T.J.K.; Saris, P.E.J. Lactic acid bacteria isolated from canine faeces, *J. Appl. Microbiol*. 101, p. 131-138, 2006.

Benato, L.; Hastie, P.; O'Shaughnessy, P.; Murray, J.A.; Meredith, A. Effects of probiotic Enterococcus faecium and Saccharomyces cerevisiae on the faecal microflora of pet rabbits. *J. Small. Anim. Pract*., v. 55, p. 442-446, 2014.

Bengmark, S. Bacteria for optimal health. *Nutrition,* 16, p. 611-615, 2000.

Boddy, A.; Elmer, G.W.; McFarland, L.V.; Levy, R. Influence of antibiotis on the recovery of Saccharomyces boulardii in rats. *Pharm. Res.*, v. 9, p. 796-800, 1991.

Boirivant, M.; Strober, W. The mechanisms of action of probiotics. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, v. 23, p. 679-692, 2007.

Brandt, K.G.; Sampaio, M.M.S.C; Miuki, C.J. Importância da microflora intestinal. Pediatria, 28, p. 117-127, 2006.

Brassart, D.; Schiffrin, E.J. The use of probiotics to reinforce mucosal defence mechanisms. *Trends in Food Sci. Technol.*, v. 8, p. 321-326, 1997.

Brisbin, J.T.; Gong, J.; Sharif, S. Interactions between commensal bacteria and the gut-associated immune system of the chicken. *Anim. Health Res. Rev.* 9, p. 101-110, 2008.

Byczkowski, J.; Gessner, T. Biological role of superoxide ion-radical. *Int. J. Biochem*. 20, p. 569-580, 1988.

Canganella, F.; Zirletta, G.; Gualterio, L.; Massa, S.; Trovatelli, L.D. Anaerobic facultative bacteria isolated from the gut of rabbits fed different diets. *Zentralblatt für Mikrobiologie*., v. 147, p. 537-540, 1992.

Carlos, I.Z.; Ribeiro, L.C.A.; Maia, D.C.G.; Vendramini, A.P.; Rossi, E.A. Influência de nutrientes no sistema imunológico: papel das citocinas, peróxido de hidrogênio e óxido nítrico. In: Ferreira, C.L.L. Prebióticos e probióticos. Atualização e prospecção. Rio de Janeiro: Rubio, 2012.

Carnevali, O.; Vivo, L.; Sulpizio, R.; Gioacchini, G.; Olivotto, L.; Silvi, S.; Cresci, A. Growth improvement by probiotic in European sea bass juveniles (*Dicentrarchus labrax*), with particular attention to IGF-1, myostatin and cortisol gene expression. *Aquac*, 258, p. 430-438, 2006.

Casula, G.; Cutting, S.M. Bacillus probiotics: spore germination in the gastrointestinal tract. *Appl. Environ. Microbiol.*, v. 68, p. 2344-2352, 2002.

Cohen, S.P. Can pets function as family members? *West. J. Nurs. Res.* 24, p. 621-638, 2002.

Collado, M.C.; Merlluoto, J.; Salminen, S. Developments of new probiotics by strains combinations: Is it possible to improve the adhesion to intestinal mucus? *J. Dairy Sci*. 90, p. 2710-2716, 2007.

Collins, M.D.; Gibson, G.R. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 69(suppl.), p. 1052S-1057S, 1999.

Conway P. L.; Gorbach S. L.; Goldin B. R. Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells. *J. Dairy Sci.*, v. 70, p. 1-12, 1987.

Crociani, F.; Biavati, B.; Castagnoli, P.; Matteuzzi, D. Anaerobic ureolytic bacteria from cecal content, soft faeces of rabbit. *J. Appl. Bacteriol.*, v. 57, p. 83-88, 1984.

Damborg, P.; Sørensen, A.H.; Guardabassi, L. Monitoring of antimicrobial resistance in healthy dogs: first report of canine ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* clonal complex 17, *Vet. Microbiol*. 132, p. 190-196, 2008.

De Blas, C.; Garcia, J.; Alday, S. Effects of dietary inclusion of a probiotic (Paciflor®) on performance of growing rabbits. *J. Applied Rabbit Res.*, v. 14, p. 148-150, 1991.

Eklund, T. The effect of carbon dioxide on bacterial growth and on uptake processes in the bacterial membrane vesicles. *Int. J. Food Microbiol*. 1, p. 179-185, 1884.

Ezema, C.; Eze, D.C. Determination of the effect of probiotic (*Saccharomyces cerevisiae*) on growth performance and hematological parameters of rabbits. *Comp. Clin. Pathol.*, v. 21, p. 73-76, 2012.

Ezema, C.; Eze, D.C. Growth performance and cost benefit of weaner rabbits fed diet supplemented with probiotic in the tropics. *Pakistan J. Nutr.*, v. 14, p. 47-49, 2015.

Fioramonti, J.; Throdoru, V.; Bueno, L. Probiotics: what are they? What are their effects on gut physiology? *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*,, 17, p. 711-724, 2003.

Forsythe, S.J.; Parker, D.S. Nitrogen metabolism by the microbial flora of rabbit cecum. *J. Appl. Bacteriol.*, v. 58, p. 363-369, 1985.

Freter, R.; Stauffer, E.; Cleven, D.; Holdeman, L.V.; Moore, E.C. Continous flow cultures as in vitro models of the ecology of large intestinal flora. *Infect. Imm.*, v. 39, p. 666-75, 1983.

Fuller, R. Ecological studies on the lactobacillus flora associated with the crop epithelium of the fowl. *J. Appl. Bacteriol.*, v. 36, p. 131-9, 1973.

Fuller, R. Probiotics in man and animals. *J. Appl. Bacteriol.*, v. 66, p. 365-378, 1989.

Fuller, R. Modulation of the intestinal microflora by probióticos. In: Hanson, L.A.; Yolken, R.H. Probiotics, other nutritional factors, and intestinal microflora. Nestlé Nutrition Workshop Series. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1999.

Galdeano, C.M.; Perdigon, G. Role of viability of probiotic strains in their persistence in the gut and in mucosal immune stimulation. *J. Appl. Microbiol.* 97, p. 673-681, 2004.

Garriga, M.; Pascual, M.; Monfort, J.M.; Hugas, M. Selection of lactobacilli for chicken probiotic adjuncts. *J. Appl. Microbiol*., v. 84, p. 125-132, 1998.

Ghosh, A.K.; Sarkar, S.; Bir, J.; Islam, S.S.; Huq, K.A.; Naser, M.N. Probiotic Tiger Shrimp *(Penaeus monodon)* farming at different stocking densities and its impact on production and economics. *Int. J. Fish. Aquac.* 3, p. 25-29, 2013.

Gibson, G.R.; Roberfroid, M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of probiotics. *J. Nutr.*, v. 125, p. 1401-1412, 1995.

Gippert, T.; Virag Gy.; Nagy, I. Lacto-Sacc in rabbit nutrition. *J. Applied Rabbit Res.*, v. 15, p. 1101-1104, 1992.

Goldin B. R.; Gorbach S. L.; Saxelin M.; Barakat S.; Gualtieri L.; Salminen S. Survival of Lactobacillus species (strain GG) in human gastrointestinal tract. *Dig. Dis. Sci*., v. 37, p. 121-128, 1992.

Gomes, A.M.P.; Malcata, F.X. Agentes probióticos em alimentos: aspectos fisiológicos e terapêuticos, e aplicações tecnológicas. *Boletim de Tecnologia*, 101, p. 12-22, 2002.

Grzeskowiak, L.; Endo, A.; Beasley, S.; Salminen, S. Microbiota and probiotics in canine and feline welfare. *Anaerobe*, 34, p. 14-23, 2015.

Haakensen, M.; Dobson, C.M.; Deneer, H.; Ziola, B. Real-time PCR detection of bacteria belonging to the *Firmicutes Phylum*. *Int. J. Food Microbiol*., v. 125, p. 236-241, 2008.

Hamann, L.; El-Samalouti, V.; Ulmer, A.J.; Flad, H.D.; Rietschel, E.T.H. Components of gut bacteria as immunomodulators. *Int. J. Food Protection,* 41, p. 141-154, 1998.

Harmoinen, J.; Mentula, S.; Heikkil€a, M.; Van der Rest, M.; Rajala-Schultz, P.J.; Donskey, C.J.; Frias, R.; Koski, P.; Wickstrand, N.; Jousimies-Somer, H.; Westermarck, E.; Lindevall, K. Orally administered targeted recombinant beta-lactamase prevents ampicillin-induced selective pressure on the gut microbiota: a novel approach to reducing antimicrobial resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 48, p. 75-79, 2004.

Holzaptel, W.H. Introduction to prebiotics and probiotics. *In:* Goktepe, I.; Juneja, V.K.; Ahmedna, M. (Eds.). Probiotics in food safety and human health. Boca Raton: CRC Press, 2006.

Hotchkiss, J.H.; Chen, J.H.; Lawless, H.T. Combined effects of carbon dioxide addition and barrier films on microbial and sensory changes in pasteurized milk. *J. Dairy Sci.,* 82, p. 690-695, 1999.

Hong, H.A.; Duc, L.H.; Cutting, S.M. The use of bacterial spore formers as probiotics. *FEMS Microbiol. Rev.*, v. 29, p. 813-835, 2005.

Hyronimus, B.; Le Marrec, C.; Hadji Sassi, A.; Deschamps, A. Acid and bile tolerance of spore-forming lactic acid bacteria. *Int. J. Food Microbiol*., v. 61, p. 193-197, 2000.

Inness, V.L.; McCartney, A.L.; Khoo, C.; Gross, K.L.; Gibson, G.R. Molecular characterisation of the gut microflora of healthy and inflammatory bowel disease cats using fluorescence in situ hybridisation with special reference to *Desulfovibrio* spp, *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.*, v. 91, p. 48-53, 2007.

Isolauri, E.; Sutas, Y.; Kankaanpaa, P.; Arvilommi, H.; Salminen, S. Probiotics: effects on immunity. *Am. J. Clin. Nutr.,* v. 73, p. 444S-450S, 2001.

Jin, L.Z.; Ho, Y.W.; Abdullah, N.; Ali, A.M.; Jalaludin, S. Effects of adherent Lactobacillus cultures on growth, weight of organs and intestinal microflora and volatile fatty acids in broilers. *Anim. Feed Sci. Technol*., v. 70, p. 197-209, 1998.

Kamra, D.N.; Chaudhary, L.C.; Singh, R.; Pathak, N.N. Influence of feeding probiotics on growth performance and nutrient digestibility in rabbits. *World Rabbit Sci.*, v. 4, p. 85-88, 1996.

Kleeman E. G.; Klaenhammer T. R. Adherence of Lactobacillus species to human fetal intestinal cells. *J. Dairy Sci*., v. 65, p. 2063-2069, 1982.

Kmet, V.; Flint, H.J.; Wallace, R.J. Probiotics and manipulation of rúmenn development and function. *Arch. Animal Nutrition*, 44, p. 10, 1993.

Kollath, W. Ernahrung und Zahnsystem. *Deustsch. Zahnaerzt*. Z. 8, p. 7-16, 1953.

Kong, S.; Davison, A.J. The role of interactions between O2, H2, OH, and O2 in free radical damage to biological systems. *Arch. Biochem. Biophys*. 204, p. 13-29, 1980.

Kumar, R.; Mukherjee, S.C.; Ranjan, R.; Nayak, S.K. Enhanced innate immune parameters in Labeo rohita (Ham.) following oral administration of Bacillus subtilis. *Fish Shellfish Immunol*., v. 24, p. 168-172, 2008.

Lam, K.L.; Cheung, P.C.K. Non-digestible long chain beta-glucans as novel probiotics. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre,* v. 2, p. 45-64, 2013.

Lelkes, L.; Chang, Ch.-L. Microbial dysbiosis in rabbit mucoid enteropathy. *Lab. Anim. Sci*., v. 37, p. 757-764, 1987.

Lewis S. J.; Freedman A. R. Review article: the use of biotherapeutic agents in the prevention and treatment of

gastrointestinal disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.,*12, p. 807-822, 1998.

Lilly, D.M.; Stillwell, R.H. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*, v. 147, p. 747-748, 1965.

Lowry, V.K.; Farnell, M.B.; Ferro, P.J.; Swaggerty, C.L.; Bahl, A.; Kogut, M.H. Purified-glucan as an abiotic feed additive up-regulates the innate immune response in immature chickens against Salmonella enterica serovar Enteritidis. *Int. J. Food Microbiol*., v. 98, p. 309-318, 2005.

Maassen, C.B.M.; Van Holten, J.C.A.M.; Balk, F.; Heijne den Bak-Glashouwer, M.J.; Leer, R.; Laman, J.D.; Boersma, W.J.A.; Claassen, E. Orally administered *Lactobacillus* strains differentially affect the direction and efficacy of the immune response. *Vet Q,* 20, p. S81-S83, 1998.

Maertens, L.; De Groote, G. Effect of a dietary supplementation of live yeast on the zootechnical performances of does and weanling rabbits. *J. Applied Rabbit Res.*, v. 15, p. 1079-1086, 1992.

Maertens, L.; Van Renterghem, R.; De Groote, G. Effects of dietary inclusion of Paciflor® (Bacillus Cip 5832) on the milk composition and performances of does and on a cecal and growth parameters of their weanlings. *World Rabbit Sci.*, v. 2, p. 67-73, 1994.

Maldonado Galdeano, C.; Perdigón, G. The probiotic bacterium Lactobacillus casei induces activation of the gut mucosal immune system through innate immunity. Clin. Vaccine Immunol., v. 13, p. 219-226, 2006.

Marchiando, A.M.; Graham, W.V.; Turner, J.R. Epithelial barriers in homeostasis and disease. Annu. Rev. Pathol. 5, p. 119-144, 2010.

McFarland, L.V.; Bernasconi, P. *Saccharomyces boulardii*: A review of an innovative biotherapeutic agent. *Micr. Ecol. Health Dis.*, v. 6, p. 157-171, 1993.

Metchnikoff, E. The prolongation of life. Optimistic studies. London: William Heinemann, 1907.

Nahashon, S.N.; Nakane, H.S.; Mirosh, L.W. Performance of single combe white leghorn fed a diet supplemented with a live microbial during the growth and egg laying phases. *Anim. Feed Sci. Technol*., v. 57, p. 25-38, 1996.

Newbold, C.J. Probiotics in ruminants. *Ann. Zootech.* 45, p. 329-335, 1996.

Nicodemus, N.; Carabaño, R.; Garcia, J.; De Blas, J.C. Performance response of Doe rabbits to Toyocerin® (*Bacillus cereus* var. Toyoi) supplementation. *World Rabbit Sci*., v. 12, p. 109-118, 2004.

Nousiainen, J.; Javanainen, P.; Settala, J.; Von Wright, A. Lactic acid bacteria as animal probióticos. In: Salminen S.; Von Wright, A.; Ouwenhand, A. Lactic acid bacteria microbiological and functional aspects. New York: CRC Press, 2004.

Oliveira-Sequeira, T.C.G.; David, E.B.; Ribeiro, C.; Guimarães, S.; Masseno, A.P.B.; Katagiri, S.; Sequeira, J.L. Effect of *Bifidobacterium animalis* on mice infected with *Strongyloides venezuelensis. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo,* 56, p. 105-109, 2014.

Onifade, A.A,; Obiyan, R.I.; Onipede, E.; Adejumo, D.O.; Abu, O.A.; Babatunde, G.M. Assessment of the effects of supplementing rabbit diets with a culture of *Saccharomyces cerevisiae,* using growth performance, blood composition and clinical enzyme activities. *Anim Feeds Sci Technol*., v. 77, p. 25-32, 1999.

Ouwehand, A.C.; Kirjavainen, P.V.; Shortt, C.; Salminen, S. Probiotics: mechanisms and established effects. *Int. Dairy J*., v. 9, p. 43-52, 1999.

Pasteur, L.; Joubert, J.F. Charbon et septicémie. *C.R. Soc. Biol. Paris,* 85, p. 101, 1877.

Paula, H.A.A.; Teshima, E.; Ferreira, C.L.L.F. Aspectos terapêuticos de probióticos, prebióticos e simbióticos. In: Ferreira, C.L.L. Prebióticos e probióticos. Atualização e prospecção. Rio de Janeiro: Rubio, 2012.

Perdigon, G.; Alvarez, S.; Nader de Macias, M.E.; Roux, M.E.; Pesce de Ruiz Holgado, A.A. The oral administration of lactic acid bacteria increase the mucosal immunity in response to enteropathogens. *J Food Protection,* 53, p. 404-410, 1990.

Perdigon, G.; Nader de Macias, M.E.; Alvarez, S.; Oliver, G.; Pesce de Ruiz Holgado, A.A. Enhancement of immune response in mice fed with Streptococcus termophilus and Lactobacillus acidophilus. *J. Dairy Sci.*, v. 70, p. 919-926, 1987.

Qin, Z.R.; Fukata, T.; Baba, E.; Arakawa, A. Effect of lactose and Lactobacillus acidophilus on the colonization of Salmonella enteritidis in chicks concurrently infected with Eimeria tenella. *Avian Dis.*, v. 39, p. 548-553, 1995.

Revolledo, L.; Ferreira, A.J.P.; Mead, G. Prospects in Salmonella control: competitive exclusion, probiotics and enhacement of avian intestinal immunity. *J. Appl. Poult. Res.*, v. 15, p. 341-351, 2006.

Revolledo, L.; Ferreira, C.S.A.; Ferreira, A.J.P. Prevention of *Salmonella* Typhimurium colonization and organ invasion by combination treatment in broiler chicks. *Poult. Sci*., v. 88, p. 734-743, 2009.

Ritchie, L.E.; Steiner, J.M.; Suchodolski, J.S. Assessment of microbial diversity along the feline intestinal tract using 16S rRNA gene analysis, *FEMS Microbiol. Ecol*. 66, p. 590-598, 2008,

Roberfroid, M.B. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 71(suppl.), p. 1682S-1687S, 2000.

Rolfe R.D. The role of probiotic cultures in the gastrointestinal health. *J. Nutr.* (suppl.) 130, p. 369S-402S, 2000.

Saarela, M.; Mogensen, G.; Fondén, R.; Matto, J; Mattila-Sandholm, T. Probiotic bacteria safety, functional and technological properties. *J. Biotechn.* 8, p. 197-215, 2000.

Saito, T. Selection of useful probiotics lactic acid bacteria from the Lactobacillus acidophilus group and their applications to functional foods. *Anim. Science J.*, v. 75, p. 1-13, 2004.

Savage, T.F.; Zakrzewska, E.I. Performance of male turkey to 8 weeks of age when fed an oligosaccharide derives from yeast cells. *Poult Sci.*, v. 74(Suppl. 1), p. 158, 1995.

Schrezenmeir, J.; De Vrese, M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics – approaching a definition. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 73(suppl.)361S-364S, 2001.

Seeley, K.E.; Baitchman, E. Bartlett, S.; DebRoy, C.; Garner, M.M. Investigation and control of an attaching and effacing Escherichia coli outbreak in a colony of captive Budgerigars (*Melopsittacus undulatus*). *J. Zoo Wildlife Med.*, v. 45, p. 875-882, 2014.

Seymour, W.; Norek, J.E.; Siciliano-Jones, J. Effects of colostrum substitute and of dietary brewers yeast on health and performance of dairy calves. *J. Dairy Sci.*, v. 78, p. 412-420, 1995.

Silva, B.C.; Jung, L.R.C.;. Sandes, S.H.C.; Alvim, L.B.; Bomfim, M.R.Q.; Nicoli, J.R.; Neumann, E.; Nunes, A.C. In vitro assessment of functional properties of lactic acid bacteria isolated from faecal microbiota of healthy dogs for potential use as probiotics, *Benef. Microbes,* 4, p. 267-275, 2013.

Snoeck, V.; Peters, I.R.; Cox, E. The IgA system: a comparison of structure and function in different species. *Vet. Res.* 37, p. 455-467, 2006.

Stenman, L.K.; Waget, A.; Garret, C.; Klopp, P.; Burcelin, R.; Lahtinen, S. Potential probiotic *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* 420 prevents weight gain and glucose intolerance in diet-induced obese mice. Benef. Microbes, 5, p. 437-445, 2014.

Straw, T.E. Bacteria of rabbit gut and their role in the health of the rabbit. *J. Appl. Rabbit Res.*, v. 11, p. 145-150, 1988.

Strompfová, V.; Kubašová, I.; Farbáková, J.; Gancačíková, S.; Mudroňová, D.; Mad'ari, A.; Lauková, A. Experimental application of Lactobacillus fermentum CCM 7421 in combination with chlorophyllin in dogs. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, v. 1-10, 2015.

Sullivan, A.; Edlund, C.N.C. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora, *Lancet Infect. Dis.*, v. 1, p. 101-114, 2001.

Tang, Y.; Manninen, T.J.K.; Saris, P.E.J. Dominance of *Lactobacillus acidophilus* in the facultative jejunal *Lactobacillus* microbiota of fistulated beagles, *Appl. Environ. Microbiol.*, v. 78, p. 7156-7159, 2012.

Tejada-Simon, M.V.; Lee, J.H.; Ustunol, Z.; Pestka, J.J. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* to potentiate immunoglobulin A responses to cholera toxin in mice. *J. Dairy Sci.*, v. 82, p. 649-660, 1999.

Tomasik, P.J.; Tomasik, P. Probiotics and prebiotics. *Cereal Chem.*, v. 80, p. 113-117, 2003.

Tortuero, F.; Rioperez, J.; Fernandez, E.; Rodriguez, M.L. Response of piglets to oral administration of lactic acid bacteria. *J. Food Protection,* 58, p. 1369-1374, 1995.

Tsukada, C.; Yokohama, H.; Miyaji, C.; Ishimoto, Y.; Kawamura, H.; Abo, T. Immunopotentiation of intraepithelial lymphocytes in the intestine by oral administrations of β-glucan. *Cell. Immunol.*, v. 221, p. 1-5, 2003.

Vanbelle, M.; Teller, E.; Focant, M. Probiotics in animal nutrition – a review. *Arch. Animal Nutrition*, 40, p. 543-567, 1990.

Vergio, F. Anti-und Prebiotika. *Hippocrates*, v. 25, p. 116-119, 1954.

Wang, J.; Tang, H.; Zhang, C.; Zhao, Y.; Derrien, M.; Rocher, E.; Vlieg, J.E.V.H.; Strissel, K.; Zhao, L.; Obin, M.; Shen, J. Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. *ISME J.*, v. 9, p. 1-15, 2015.

Wang, Y.B. Effect of probiotics on growth performance and digestive enzy activity of the shrimp *Penaeus vannamei Aquac.*, v. 269, p. 259-264, 2007.

Wang, Y.B.; Xu, Z.R. Effect of probiotics for common carp (*Cyprinus carpio*) based on growth performance and digestive enzyme activities. *Anim. Feed Sci. and Technol,* 127, p. 283-292, 2006.

Wang, Y.B.; Xu, Z.R.; Xia, M.S. The effectiveness of commercial probiotic in Northern White Shrimp (Penaeus vannamei L.) ponds. *Fish. Sci.*, v. 71, p. 1034-1039, 2005.

Weese, J.S; Anderson, M.E; Lowe, A. Penno, R.; Da Costa, T.M.; Button, L.; Goth, K.C. Screening of the equine intestinal microflora for potential probiotic organisms. *Equine Vet. J.*, v. 36, p. 351-355, 2004.

Yamani, K.A.; Ibrahim, H.; Rashwan, A.A.; El-Gendy, K.M. Effects of a pelleted diet supplemented with probiotic (Lacto-

Sacc) and water supplemented with a combination of probiotics and acidifier (Acid-pack 4-way) on digestibility, growth, carcass and physiological aspects of wealing new Zealand white rabbits. *J. Appl. Rabbit Res.*, v. 15, p. 1087-1100, 1992.

Yang, S.; Li, W.; Challis, J.R.G.; Reid, G.; Kim, S.O.; Bocking, A.D. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 supernatant prevents lipopolysaccharide-induced preterm birth and reduces inflammation in pregnant CD-1 mice. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 211, p. .e1-12, 2014.

Yu, B.; Tsen, H.Y. *Lactobacillus* cells in the rabbit digestive tract and the factors affecting their distribution. *J. Appl. Bacteriol.*, v. 75, p. 269-275, 1993.

Zhang, J.; Motyl, K.J.; Irwin, R.; MacDougald, O.A.; Britton, R.A.; McCabe, L.R. Loss of bone and Wnt10b expression in male type 1diabetic mice is blocked by the probiotic *L. reuteri*. *Endocrinol.*, v. 2, p. 1-14, 2015.

Zhang, X.; Peng, L.; Wang, Y.; Liang, Q.; Deng, B.; Li, W.; Fu, L.; Yu, D.; Shen, W.; Wang, Z. Effect of dietary supplementation of probiotic on performance and intestinal microflora of Chinese soft-shelled turtle (*Trionyx sinensis*). *Aquacult. Nutr.*, v. 20, p. 667-674, 2014.

Zhao, Y.; Zhang, W.; Xu, W.; Mai, K.; Zhang, Y.; Liufu, Z. Effects of potential probiotic Bacillus subtilis T13 on growth, immunity and disease resistance against Vibrio splendidus infection in juvenile sea cucumber *Apostichopus japonicus*. *Fish Shellfish Immunol.*, v. 32, p. 750-755, 2012.

SEÇÃO 14

Agentes Antineoplásicos e Imunomoduladores

53

Agentes Antineoplásicos

Maria Lucia Zaidan Dagli | Sílvia Regina Ricci Lucas

INTRODUÇÃO

Agentes antineoplásicos são aqueles que visam tratar as neoplasias sistêmicas, localizadas, as metástases e aliviar os sintomas das síndromes paraneoplásicas.

Tradicionalmente, a **cirurgia**, em suas diversas modalidades, incluindo também a hipertermia, a criocirurgia, bem como a **radioterapia**, a **terapia fotodinâmica**, e, mais recentemente, a **eletroquimioterapia**, são indicadas para o controle de neoplasias localizadas. Estes processos não serão abordados em detalhes neste capítulo, devendo o interessado consultar publicações específicas.

Doenças neoplásicas localizadas e/ou disseminadas podem ser tratadas por meio de terapias sistêmicas como a **quimioterapia**,[1] a **imunoterapia** e, mais recentemente, por meio de **terapias moleculares ou dirigidas a alvos específicos**. Neste capítulo serão abordadas principalmente estas modalidades de tratamento. Neoplasias de importância em Medicina Veterinária, como o linfoma do cão e do gato, o tumor venéreo transmissível, o mastocitoma e o mieloma múltiplo, têm demonstrado serem responsivas à quimioterapia. Sabe-se ainda que o uso de agentes antineoplásicos associados a práticas cirúrgicas pode ser benéfico, reduzindo o volume da massa tumoral e diminuindo a quantidade de células resistentes aos agentes antineoplásicos. O uso de antineoplásicos é importante também para a eliminação de eventuais micrometástases, após os procedimentos de excisão cirúrgica de neoplasias malignas.

Há pouco tempo, o tratamento das neoplasias em animais domésticos, exceto em alguns casos comuns e mais conhecidos na prática clínica, como o tumor venéreo transmissível, era dificultado por vários fatores. Estes eram: alto custo dos agentes antineoplásicos, escassez de informações sobre as doses e as reações adversas desses medicamentos, quando utilizados nas diferentes espécies animais, ou desconhecimento e insegurança dos médicos-veterinários para instituir o tratamento.

Atualmente, entretanto, pode-se afirmar que o tratamento do câncer tornou-se mais exequível, particularmente na clínica de pequenos animais. Isto se deve ao aumento da demanda por parte dos proprietários de animais com câncer, às evidências de que a terapia, principalmente a quimioterapia, pode ser efetiva no controle tumoral, resultando em melhora da qualidade de vida e maior tempo de sobrevida, e ao aumento do número de médicos-veterinários preparados para realizar o tratamento do câncer, devido à disseminação do conhecimento na área e ao acesso a terapias mais eficazes. De acordo com a literatura sobre o câncer em animais, e seu tratamento, numerosos estudos relatam o sucesso no tratamento de diversos tipos de neoplasias. Esses relatos são importantes porque vêm esclarecendo muitas perguntas referentes aos medicamentos a serem utilizados em cada caso, à sua dose e ao esquema de administração.

O câncer é uma doença que pode ser diagnosticada na quase totalidade das espécies domésticas, silvestres e aquáticas. Estudos epidemiológicos da incidência de cânceres em populações de animais no Brasil são raros. Os dados epidemiológicos podem variar consideravelmente de acordo com a área em questão. Levantamento

feito na Califórnia, EUA (*California Animal Neoplasm Registry*), mostrou que dentre 30.000 animais portadores de neoplasias espontâneas, a maior parte era representada por cães e gatos. Os locais mais frequentes de acometimento foram a pele e os tecidos subcutâneos nas espécies canina, bovina e equina. Em fêmeas da espécie canina, os tumores mamários excederam os da pele e de tecidos subcutâneos. Felinos e bovinos apresentaram alta frequência de neoplasias hemolinfáticas. Bovinos e equinos apresentaram, também, alta frequência de neoplasias oculares. Levantamentos realizados junto ao Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, por Kimura *et al.* (2012 e 2015), e também em outros hospitais veterinários do país, têm mostrado que a espécie canina é a mais prevalentemente acometida por neoplasias, seguida pelas espécies felina, equina e bovina. Na espécie canina, as neoplasias encontram-se mais frequentemente localizadas na pele ou partes moles, seguidas da glândula mamária, testículos, ossos e outros. A criação, em 2014, do primeiro Registro de Câncer Animal da Cidade de São Paulo (RCA-SP), localizado no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, auxiliará no conhecimento de dados epidemiológicos do câncer em pequenos animais na cidade de São Paulo. De posse de tais dados, medidas de prevenção e/ou controle das neoplasias em animais poderão ser instituídas.

Antes de se pensar no tratamento da neoplasia, é necessário realizar uma completa avaliação do paciente com câncer. Inicialmente, deve-se proceder a um diagnóstico confiável do tipo de neoplasia, sempre que possível por meio de biopsia e exame histopatológico, geralmente associada a outros exames complementares como radiografia, ultrassonografia, tomografia, exames hematológicos e bioquímicos. A condição física geral do animal é importante, particularmente em relação às alterações cardíacas, renais e hepáticas em cães e gatos velhos e as condições hematológicas, como, por exemplo, o grau de anemia em pacientes com linfoma ou leucemia. Uma vez confirmado o diagnóstico de câncer, deve-se procurar a modalidade de tratamento mais indicada para cada caso.

O médico-veterinário clínico deve, entretanto, estar consciente de que o tratamento das neoplasias pode não ser eficaz, visto que algumas células cancerosas podem sobreviver e proliferar, levando, mais tarde, seu hospedeiro à morte. Frente a esta afirmação, muitos autores atestam que se pode controlar o câncer em uma população, aprendendo a preveni-lo.

Alternativas referentes à prevenção do câncer, denominadas quimioprevenção do câncer, vêm sendo estudadas e tem sido surpreendente descobrir que, embora a carcinogênese possa ser induzida pela dieta, componentes dos alimentos podem apresentar efeitos inibitórios sobre a gênese e o crescimento tumorais, podendo ser também considerados agentes antineoplásicos.

O objetivo deste capítulo é apresentar os agentes antineoplásicos mais utilizados em Medicina Veterinária.

ALGUNS CONCEITOS EM CANCEROLOGIA

Antes de comentarem-se os agentes antineoplásicos, faz-se necessário rever o conceito de neoplasia e outros conceitos importantes em cancerologia.

Neoplasia significa literalmente “novo crescimento”, e o termo tem sido empregado quando esse novo crescimento tem características peculiares, que serão descritas a seguir. O termo **tumor**, apesar de indicar um aumento de volume que pode ser de natureza não neoplásica, tem sido utilizado como sinônimo de neoplasia. Denomina-se **câncer** uma neoplasia, ou tumor, que tem caráter maligno.

Desde Galeno (131-201 d.C.), que classificou os tumores neoplásicos em **aumentos de volume contrários à natureza**, o conceito de neoplasia tem sofrido evoluções. O conceito de Beremblum (1970), que ainda se mantém atual, dizia que:

> “Um tumor é um tecido que prolifera ativamente, composto por células derivadas de um tecido normal, que experimentou, porém, um tipo anormal de diferenciação irreversível; seu crescimento é progressivo devido a um persistente atraso na maturação de suas células-tronco.”

Este conceito já trazia consigo a constatação, vigente a partir dos anos 1960, de que o câncer é uma doença do DNA, envolvendo alterações da diferenciação celular. Mais recentemente, com o avançar da biologia e genética moleculares, e com a descoberta dos oncogenes e genes supressores, Evans (1993) afirmou que:

> "Os cânceres são consequência de alterações genéticas e/ou epigenéticas envolvendo uma variedade de genes que são fundamentais para os processos de crescimento, proliferação e diferenciação celulares, e para a remoção celular programada."

Trata-se o fenômeno neoplásico da perda do controle da proliferação de células de um determinado tecido, ocasionado por alterações genéticas (quando o agente etiológico da neoplasia interagir com o material genético da célula, principalmente com o DNA) e/ou epigenéticas (quando o agente etiológico não interagir diretamente com o material genético, principalmente o DNA; por exemplo, imunossupressores, hormônios, materiais sólidos como plásticos, fibras etc.). O câncer é considerado um processo crônico, em que agentes físicos (principalmente os raios X, ultravioleta), químicos (várias classes de compostos químicos), ou vírus (da leucose bovina, da leucemia felina, da leucose aviária, da doença de Marek e outros) podem ser responsáveis por mutações, que estão altamente associadas à transformação celular.

Um verdadeiro marco no conceito de neoplasias foi estabelecido pelos pesquisadores Hanahan e Weinberg em dois artigos científicos publicados em 2000 e 2011. Esses autores estabelecem que os cânceres apresentam seis capacidades biológicas, adquiridas durante seu desenvolvimento, em múltiplas etapas. Estas características são: sinalização persistente para a proliferação, evasão dos supressores tumorais, resistência à morte celular, imortalidade replicativa, indução da angiogênese e ativação da invasão e metástases. Afirmam, ainda, que na base destas características existem a instabilidade genômica e a inflamação, que promovem muitas das características tumorais. Duas características emergentes foram adicionadas: a reprogramação do metabolismo energético e a evasão da destruição pelo sistema imunológico. Os autores reconhecem, ainda, a importância do "microambiente tumoral" para o desenvolvimento dos cânceres.

Pode-se considerar as neoplasias como **fenômenos sistêmicos**. O crescimento neoplásico é a evidência de que mecanismos complexos, que governam a proliferação celular, e também o sistema imune, responsável pela vigilância imunológica, sofreram falhas. Isto tem importância quando se pensa no tratamento destes processos.

As neoplasias podem ser **malignas** ou **benignas**, de acordo com sua velocidade de crescimento, grau de diferenciação e de anaplasia, invasão dos tecidos adjacentes e a gênese de metástases.

As **neoplasias malignas** evoluem mais rapidamente e tendem a ser menos diferenciadas e mais anaplásicas. Durante seu crescimento, grupos de células portadoras de mutações adicionais podem surgir, com características geralmente mais agressivas do que as preexistentes. Desta forma, sabe-se hoje que as neoplasias malignas são compostas por múltiplos clones de células neoplásicas, com diferentes habilidades para invadir, metastatizar e recidivar. À medida que o neoplasma se expande, pode invadir tecidos adjacentes, adentrar a corrente sanguínea ou linfática e disseminar-se, gerando focos secundários de crescimento denominados **metástases**. As células tumorais podem disseminar-se por via hematógena (a mais comum), para vários tecidos ou órgãos; via linfática, para linfonodos ou cadeias de linfonodos regionais por transplante de células, como no caso do tumor venéreo transmissível; ou implante, no caso, por exemplo, de neoplasias que acometem as cavidades peritoneal ou pleural. De difícil controle por ocorrerem "silenciosamente" e poderem permanecer e crescer mesmo após a remoção do neoplasma primário, pode-se considerar que as metástases são as principais responsáveis pela falha do tratamento do câncer e a consequente morte do paciente.

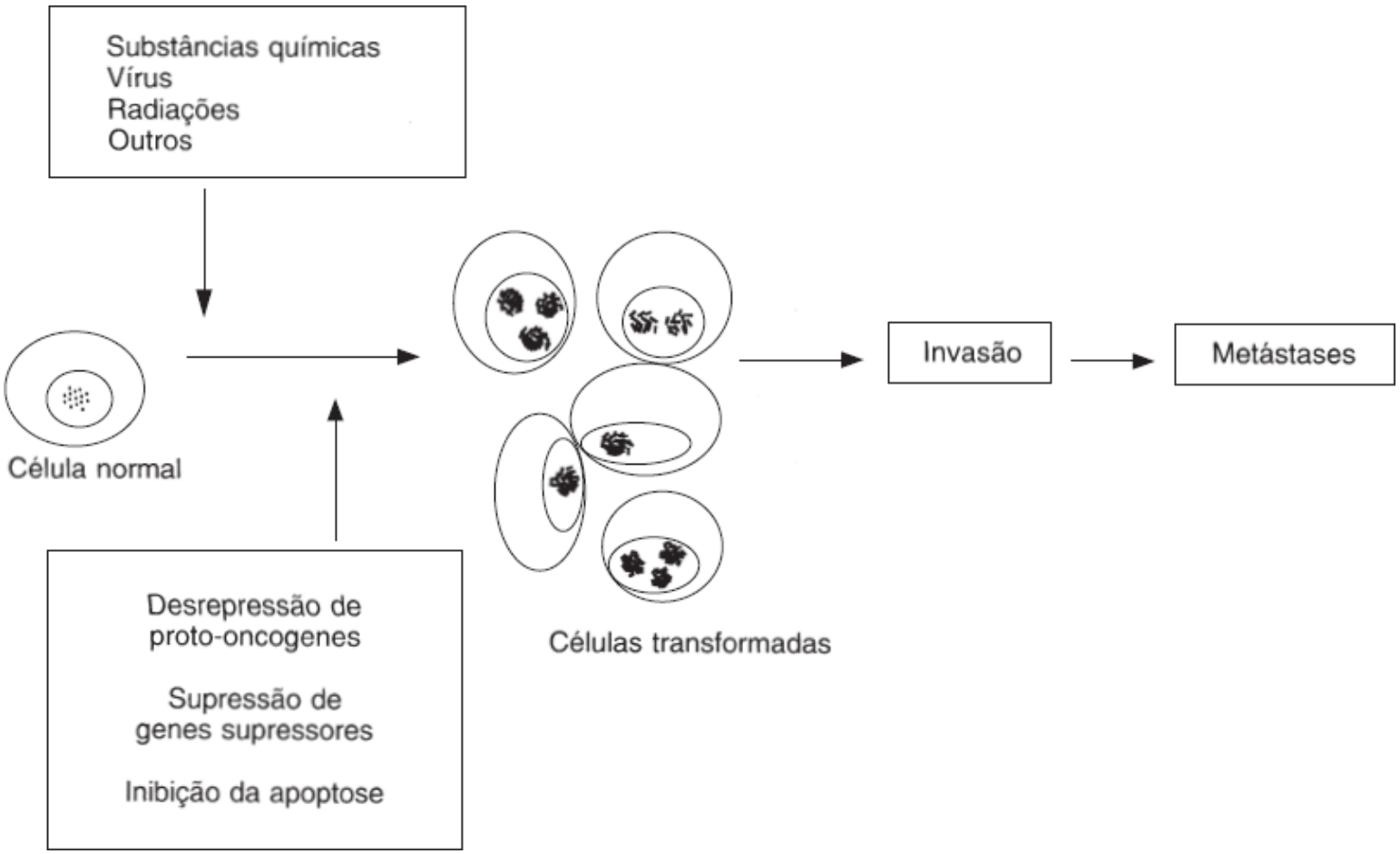
As **neoplasias benignas** crescem mais lentamente, não invadem tecidos adjacentes nem ocasionam metástases. Muitas vezes podem ser consideradas apenas fenômenos localizados e podem apresentar-se encapsuladas; porém, ocupam espaço, e podem comprimir estruturas importantes, como por exemplo no sistema nervoso central. Apesar de serem denominadas "benignas", são agressivas também para seu hospedeiro.

Muitas neoplasias, benignas ou malignas, produzem determinadas substâncias como, por exemplo, hormônios, ou induzem alterações sistêmicas diversas, que em conjunto são denominadas **síndromes paraneoplásicas**. Pode-se dizer que as síndromes paraneoplásicas são relativamente pouco estudadas em Medicina Veterinária. Entretanto, não devem ser esquecidas quando se pensa em tratar um animal com câncer.

BIOLOGIA DO CRESCIMENTO NEOPLÁSICO

A Figura 53.1 ilustra de maneira simplificada a patogenia do câncer. Pode-se verificar que os agentes etiológicos incidindo sobre células normais causam, em última análise, alterações genômicas. Estas alterações manifestam-se na forma de transformação celular quando mutações múltiplas acumulam-se no material genético da célula. Mecanismos epigenéticos, como alterações na metilação do DNA, na acetilação de histonas e em microRNAs podem afetar a transcrição ou tradução do DNA, contribuindo também para a carcinogênese. As alterações epigenéticas vêm sendo muito estudadas atualmente em Oncologia, principalmente em virtude do fato de estas poderem ser moduladas por meio de diversos agentes de origem natural ou por substâncias químicas diversas.

Sabe-se hoje em dia que as mutações facilitam a expressão de proto-oncogenes. Os proto-oncogenes são sequências gênicas que ocorrem normalmente em todos os seres vivos e que estão envolvidos em vias de regulação do crescimento celular. Quando se expressam permanentemente são denominados oncogenes; seus produtos estão normalmente envolvidos na divisão celular e seu controle, como fatores de crescimento, receptores de membrana, moduladores de transdução de sinais exógenos, elementos das vias de transdução de sinais e fatores nucleares envolvidos com a proliferação celular. Se um oncogene sofrer mutação pontual, rearranjo, translocação, amplificação ou outro tipo de lesão, seus efeitos serão alterados, promovendo a proliferação celular descontrolada. Mutações ou outras lesões ao DNA podem, ainda, prejudicar a expressão de genes supressores, que, quando normalmente expressos, controlam a proliferação celular. Quando da ausência ou do mau funcionamento dos produtos de genes supressores, as células tendem a proliferar livremente, sem freios. Na maior parte dos cânceres detecta-se tanto a expressão alterada de oncogenes quanto a supressão de genes supressores de tumor. Exemplos de oncogenes envolvidos em neoplasias humanas e de animais são *MYC*, *HRAS*, *HER2*, *EGFR*, *KIT*. Exemplos de genes supressores de tumores que podem estar alterados em neoplasias humanas e de animais são *P53*, *PTEN*, *BRCA1*, *RB*. Além disso, grupos de genes que controlam o processo de apoptose também podem estar alterados em células neoplásicas, mas, quando expressos, não permitem que as células entrem em apoptose (p. ex., *BCL2*, *BAX* etc.). A resultante, nestes casos, é o crescimento descontrolado da massa tumoral.



■ **Figura 53.1** Patogenia do câncer.

O fato é que o fenótipo canceroso, ou a aquisição do fenótipo neoplásico, é herdado pelas células-filhas.

Durante o processo de replicação neoplásica, entretanto, novas mutações poderão ocorrer, determinando heterogeneidade de fenótipos na massa tumoral.

Acredita-se hoje que a massa tumoral origine-se a partir de uma única célula transformada, sendo, portanto, monoclonal; esta célula transformada sofre pelo menos 30 duplicações, obtendo-se 10^9 células, ou seja, 1 g de massa tumoral, que é a menor formação clinicamente detectável. O crescimento subsequente, entretanto, é mais intenso, de forma que com mais 10 ciclos de duplicação pode-se obter massa tumoral pesando 1 kg. Isto não se deve ao aumento da velocidade de divisão celular, nem ao encurtamento do ciclo celular; na verdade, as células normais dividem-se mais rapidamente do que as neoplásicas. Os tecidos neoplásicos, entretanto, apresentam mais células em divisão, resultando em vantagens de crescimento em relação aos tecidos normais.

Em um tecido normal, a maior parte das células encontra-se na fase G0 (ou fase de "repouso") do ciclo celular. Estas podem ser recrutadas para a divisão e passar para a fase G1, em seguida à fase S (de síntese – pode durar 10 a 20 h) e a fase G2 pré-mitótica (*gap*, que pode durar 1 a 3 h). Após a fase G2 há a mitose. As células originárias da divisão mitótica podem apresentar destinos diversos, podendo uma delas permanecer na fase G0 e a outra se diferenciar, ou ambas destinarem-se à diferenciação. As células diferenciadas perdem gradualmente a capacidade de se dividir e, após períodos variáveis de tempo, morrem. Em um tecido neoplásico, as classes de células nas diversas fases do ciclo celular são semelhantes às do tecido normal. Porém, de acordo com o conceito de neoplasia, há um transtorno da diferenciação celular, de forma que o tecido neoplásico comporta-se com um tecido em constante renovação. A taxa de crescimento tumoral está relacionada ao desequilíbrio entre a proliferação e a perda celular.

Os fatores que influenciam a cinética do crescimento neoplásico são muitos e complexos. Entretanto, alguns conceitos podem ser introduzidos e estudados visando melhorar a eficiência na eliminação das células tumorais. O *índice mitótico* (IM) corresponde à porcentagem de células em mitose na massa tumoral, sendo estimado pela contagem do número de figuras de mitose observadas em campos microscópicos de grande aumento. A *fração de crescimento* (FC) de um tumor descreve a proporção de células em proliferação dentro da massa tumoral. Estas, na verdade, são as células mais suscetíveis aos agentes quimioterápicos. O *tempo de duplicação* (TD) é o tempo necessário para que a população de células tumorais, e o consequente volume da massa tumoral, se duplique.

Generalizando, no início do crescimento tumoral, o índice mitótico e a fração de crescimento são altos, enquanto o tempo de duplicação é curto. Com o passar do tempo e o aumento da massa tumoral, mais células entrarão em G0, resultando índice mitótico e fração de crescimento menores e tempo de duplicação mais longo. Estes dados representam o chamado crescimento Gompertziano, isto é, os tumores tendem a crescer exponencialmente durante certo tempo, assumindo posteriormente um platô.

Considerando o crescimento Gompertziano, pode-se deduzir que os tumores muito grandes tendem a não responder intensamente aos tratamentos antineoplásicos, preferindo-se, portanto, tratar com antineoplásicos os tumores menores, portadores de células ativamente em divisão.

Ressalta-se, ainda, que o período latente, isto é, até o câncer tornar-se clinicamente detectável, é imprevisível e longo; provavelmente levará anos para que as neoplasias sejam diagnosticadas; na maioria das vezes somente quando estão avançadas em seu ciclo de vida, dificultando sobremaneira o tratamento.

Atualmente sabe-se que a massa tumoral é constituída por diversos clones de células, que são geradas a partir de divisões de células neoplásicas preexistentes, mas que sofreram novas mutações. Do conceito da natureza multiclonal das neoplasias malignas, surgiu evidenciação da existência de células-tronco tumorais, ou as assim chamadas "células iniciadoras tumorais". Tem-se buscado evidenciar estas células em meio às células de diversas neoplasias, e isto tem sido feito por meio de estudos de citometria de fluxo, separando tais células por meio de marcadores de membrana, como CD34, $CD34^+$ $sca1^+$, CD48, CD133, dentre outros, ou ainda por meio de sua capacidade de expressar aldeído desidrogenase.

PRINCÍPIOS GERAIS ASSOCIADOS AO USO DA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

A quimioterapia antineoplásica pode ser considerada uma ciência antiga, pois há relatos de que na Grécia antiga tratavam-se tumores por meio da aplicação direta de substâncias. Em geral, utilizavam-se substâncias cáusticas,

alcaloides, metais e seus sais.

O desenvolvimento da quimioterapia deu-se a partir de 1946. Um agente alquilante, a mostarda nitrogenada, foi o primeiro composto químico não hormonal que demonstrou significativa atividade antitumoral. Essa atividade foi constatada a partir de observações clínicas de depressão hematopoética e linfoide em vítimas do gás mostarda, usado como arma química na Primeira Guerra Mundial. Dessa época aos nossos dias, novos e eficientes agentes antineoplásicos foram descobertos e testados, entretanto, mesmo com a evolução ocorrida, o tratamento com antineoplásicos não é eficaz em todos os tipos de tumores, assim, o sucesso do tratamento depende de indicação precisa.

Recomenda-se a quimioterapia quando o diagnóstico de neoplasia maligna tiver sido confirmado por meio de exame histopatológico e não existam indicações de outros tipos de procedimentos como cirurgia ou crioterapia, ou se a quimioterapia for um adjuvante a esses procedimentos, como no caso de osteossarcomas e hemangiossarcomas. É indicada para tumores com sensibilidade conhecida à quimioterapia como linfomas, mieloma múltiplo, tumor venéreo transmissível e como tratamento paliativo no caso de neoplasias metastáticas como carcinomas mamários. Para instituir a quimioterapia é necessário saber, também, a que tipo de agente o câncer é suscetível, e estabelecer parâmetros para que se possa avaliar a resposta ao tratamento.

Para avaliar essa resposta, é importante que se determine, por meio de exame físico e de exames complementares diversos, a extensão do câncer no organismo do animal. A extensão, isto é, o estadiamento clínico da neoplasia, pode ser determinada utilizando, para tumores sólidos, o sistema **TNM** (T = tumor, N = linfonodos regionais; M = metástases), de acordo com o tipo de tumor, publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). O estadiamento clínico fornece dados referentes ao prognóstico, além de influenciar o tipo de tratamento a ser instituído.

Para a quimioterapia, as células que não estão em divisão têm menor importância, e a fração de crescimento das células tumorais em muito influencia sua suscetibilidade à quimioterapia. Como a maior parte dos agentes antineoplásicos atua nas células que estão sintetizando ativamente o DNA, fica claro que um tumor que contenha 5% de todas as células em replicação crescerá mais lentamente, mas será refratário ao tratamento. Paradoxalmente, tumores agressivos (como certos linfomas) que contêm grande proporção de células em divisão, regridem rapidamente com a quimioterapia, podendo permanecer em remissão por um longo período.

Os medicamentos usados na quimioterapia, de maneira geral, interferem na síntese de DNA, RNA, ou na replicação celular, levando à cessação da divisão ou à morte celular. Infelizmente, entretanto, estes efeitos não se restringem às células neoplásicas, sendo que a maior parte dos agentes antineoplásicos também atua nas células normais, principalmente aquelas que se dividem constantemente, como as de medula óssea, epitélios, gônadas e folículos pilosos (naqueles animais que apresentam pelos com crescimento contínuo).

Por isto, têm-se efeitos tóxicos característicos associados ao uso de agentes antineoplásicos, como:

- Alopecia em algumas raças caninas e queda das vibrissas dos gatos, devido a uma interferência na divisão das células do bulbo piloso (fase anagênica), nos folículos pilosos
- Alterações gastrintestinais, devidas principalmente à lesão do epitélio do trato gastrintestinal, levando a náuseas, vômitos, anorexia, diarreia e ulcerações em mucosas
- Mielossupressão e supressão da resposta imune, podendo ocorrer sangramentos devido a trombocitopenia, anemia e infecções secundárias
- Necrose tecidual, causada pelo extravasamento de alguns agentes antineoplásicos durante aplicação intravenosa.

Considerando-se as observações anteriores, para se indicar um tratamento quimioterápico adequado, alguns conceitos devem ser estabelecidos. São eles:

- **Índice terapêutico**: é a relação entre a dose do medicamento que produz efeito tóxico e a dose necessária para agir efetivamente sobre o tumor. Em quimioterapia, a dose efetiva é muito próxima da dose tóxica máxima tolerada pelo organismo

- **Fases do tratamento quimioterápico**: para os tumores considerados sólidos, geralmente com indicação de tratamento cirúrgico, a quimioterapia antineoplásica é feita com a aplicação de medicamentos em ciclos, com intervalo de 3 a 4 semanas. Para a maioria dos protocolos de tratamento nos casos de neoplasias hematopoéticas, pode-se estabelecer as seguintes fases:
  - Fase de indução da remissão: com o objetivo de se induzir a completa remissão do tumor, usa-se combinação de medicamentos de maneira mais agressiva e intervalos curtos de tempo entre as aplicações, dando tempo apenas para a recuperação dos tecidos sensíveis (medula óssea e trato gastrintestinal)
  - Fase de manutenção da remissão: com o objetivo de manter o tumor em remissão, usa-se um tratamento menos agressivo, com maior intervalo entre a aplicação dos medicamentos
  - Resgate: promover nova remissão em animais nos quais ocorreu a recidiva do tumor durante a fase de manutenção do tratamento. Dependendo do protocolo pode-se reinduzir com os mesmos medicamentos, ou mudar todo o esquema de antineoplásicos utilizado
- **Avaliação da resposta ao tratamento**: para isso considerar:
  - Remissão completa: ausência de tumor mensurável, após o início da quimioterapia, avaliada pelo exame físico e exames complementares de imagem
  - Remissão parcial: a redução do tumor foi maior que 50% e menor do que 100%
  - Doença estável: redução do volume do tumor menor do que 50% ou aumento da massa em até 25%, sem aparecimento de novos focos
  - Doença progressiva: aumento tumoral maior do que 25% ou surgimento de novos focos
- **Quimioterapia adjuvante**: iniciada após cirurgia ou radioterapia, geralmente quando o risco de recorrência ou metástase é muito alto
- **Quimioterapia neoadjuvante ou primária**: indicada para tratamento inicial em alguns casos de doença localizada, seguida por outro tipo de tratamento local como cirurgia ou radioterapia
- **Nadir leucocitário**: é o momento, após a aplicação dos quimioterápicos, em que a contagem de leucócitos (mais especificamente neutrófilos) encontra-se em seus níveis mais baixos.

Atualmente, alguns tipos de procotolos ainda preconizam a monoterapia, ou seja, a utilização de um único agente antineoplásico no tratamento de um tumor, entretanto, após Goldie e Coldman concluírem, em 1979, que as células tumorais desenvolvem resistência intrínseca decorrente de alterações genéticas – o que se reflete no fato de que, após a remissão, frequentemente ocorrem recidivas dos tumores –, postulou-se que o tratamento de indução da remissão deveria ser mais agressivo e usar diferentes tipos de medicamentos antineoplásicos para maximizar a morte celular, atingindo populações em diferentes fases do ciclo celular (poliquimioterapia ou quimioterapia combinada). A combinação desses antineoplásicos nos diversos protocolos de tratamento não é aleatória e obedece aos seguintes princípios: os agentes antineoplásicos devem ser efetivos contra o tumor isoladamente, promovendo remissão completa ou parcial, se utilizados como medicamento único; ter mecanismos de ação diferentes; preferencialmente não haver sobreposição de efeitos tóxicos (evitar associar dois agentes fortemente mielotóxicos); devem ser usados na dose máxima tolerada.

Em geral, a maioria dos protocolos de tratamento já estabelecidos são bem tolerados por cães e gatos, e menos de 1% dos animais morrem por efeitos tóxicos diretos dos quimioterápicos.

CLASSIFICAÇÃO, MECANISMO DE AÇÃO E POSOLOGIA DOS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

As doses dos agentes antineoplásicos são estabelecidas com base na área da superfície corpórea, isto é, em metros quadrados (m^2). Esta medida pode ser obtida aplicando-se a fórmula:

$$\frac{K_m \times P^{2/3}}{10^4}$$

Em que K é constante para cada espécie (cão – 10,1; gato – 10; touro – 9,4; equino – 10,5; macaco – 11,8; rato – 9,5; camundongo – 7,9) e P é o peso expresso em gramas.

Os pesquisadores têm discutido a validade da dosificação de agentes antineoplásicos com base na área de superfície corpórea, que teoricamente refletiria de maneira mais fidedigna o metabolismo orgânico. Esses estudos têm mostrado que esse método talvez não seja o ideal para todos os pacientes veterinários, especialmente os gatos e cães de pequeno porte. A doxorrubicina é o melhor exemplo, já que se recomenda que cães com menos de 15 kg de peso e gatos tenham a dose do medicamento calculada com base em mg/kg de peso vivo; entretanto, até que estudos mais profundos sejam realizados, as doses da grande maioria dos agentes antineoplásicos continuam sendo calculadas com base na área de superfície corpórea.

Os Quadros 53.1 e 53.2 mostram a conversão do peso corpóreo, em kg, para m^2 de área superficial corpórea, facilitando o cálculo das doses indicadas nos demais Quadros. Ressalta-se que o emprego das doses recomendadas sempre deve ser acompanhado do monitoramento cuidadoso de cada animal e de sua condição clínica, fazendo-se as reduções e adaptações necessárias; entretanto, sabe-se que reduções aparentemente pequenas, como 20% da dose total, podem resultar em decréscimo de 50% na eficácia do medicamento, o que, em última análise, pode facilitar a ocorrência do fenômeno de resistência a múltiplas drogas (MDR) e diminuir a sobrevida do animal.

Os medicamentos antineoplásicos são basicamente divididos em dois grandes grupos: os que atuam em fases do ciclo celular e aqueles que atuam independentemente da fase em que a célula se encontra no ciclo celular. Nos próximos tópicos serão abordados com maiores detalhes os antineoplásicos mais utilizados em Medicina Veterinária.

Vale ressaltar que, com a evolução do conhecimento na área e de acordo com o autor, podem-se observar diferenças em algumas classificações de medicamentos antineoplásicos. Isso ocorre porque alguns medicamentos apresentam mecanismos de ação que não permitem uma classificação bem definida em determinado grupo. De forma geral, os medicamentos antineoplásicos mais utilizados para a quimioterapia podem ser incluídos nos seguintes grupos: alquilantes, antimetabólitos, antimicrotúbulos, antibióticos, hormônios e outros agentes (derivados de platina, enzimas etc.).

QUADRO 53.1 Conversão do peso (kg) para área superficial corpórea (m^2), para cães.

kg	m^2	kg	m^2	kg	m^2	kg	m^2
0,5	0,064	18,0	0,694	36,0	1,101	54,0	1,443
1,0	0,101	19,0	0,719	37,0	1,121	55,0	1,461
2,0	0,160	20,0	0,744	38,0	1,142	56,0	1,478
3,0	0,210	21,0	0,769	39,0	1,162	57,0	1,496
4,0	0,255	22,0	0,785	40,0	1,181	58,0	1,513
5,0	0,295	23,0	0,817	41,0	1,201	59,0	1,531
6,0	0,333	24,0	0,840	42,0	1,220	60,0	1,548
7,0	0,370	25,0	0,864	43,0	1,240	61,0	1,565
8,0	0,404	26,0	0,886	44,0	1,259	62,0	1,582
9,0	0,437	27,0	0,909	45,0	1,278	63,0	1,599
10,0	0,469	28,0	0,931	46,0	1,297	64,0	1,616
11,0	0,500	29,0	0,953	47,0	1,302	65,0	1,633

12,0	0,529	30,0	0,975	48,0	1,334	66,0	1,649
13,0	0,553	31,0	0,997	49,0	1,352	67,0	1,666
14,0	0,581	32,0	1,018	50,0	1,371	68,0	1,683
15,0	0,608	33,0	1,029	51,0	1,389	69,0	1,699
16,0	0,641	34,0	1,060	52,0	1,407	70,0	1,715
17,0	0,668	35,0	1,081	53,0	1,425		

QUADRO 53.2 Conversão do peso (kg) para área superficial corpórea (m^2), para gatos.

kg	m^2	kg	m^2	kg	m^2
0,5	0,063	3,4	0,226	6,8	0,360
0,6	0,071	3,6	0,235	7,0	0,366
0,7	0,079	3,8	0,244	7,2	0,373
0,8	0,086	4,0	0,252	7,4	0,380
0,9	0,093	4,2	0,260	7,6	0,387
1,0	0,100	4,4	0,269	7,8	0,393
1,2	0,113	4,6	0,277	8,0	0,400
1,4	0,125	4,8	0,285	8,2	0,407
1,6	0,137	5,0	0,292	8,4	0,413
1,8	0,148	5,2	0,300	8,6	0,420
2,0	0,159	5,4	0,307	8,8	0,426
2,2	0,169	5,6	0,315	9,0	0,433
2,4	0,179	5,8	0,323	9,2	0,439
2,6	0,189	6,0	0,330	9,4	0,445
2,8	0,199	6,2	0,337	9,6	0,452
3,0	0,208	6,4	0,345	9,8	0,458
3,2	0,217	6,6	0,352	10,0	0,464

Alquilantes

São medicamentos que atuam independentemente da fase do ciclo celular e que contêm grupos alquil (um radical que resulta da perda de um átomo de hidrogênio de um hidrocarboneto alifático), que se combinam prontamente com outras moléculas. Sua ação é dirigida ao DNA (bases púricas e pirimídicas) e, portanto, não têm ação seletiva sobre as células neoplásicas. São particularmente efetivos quando as células estão se dividindo ativamente, mas são capazes de atuar em células em repouso (G0). A alquilação do DNA pode produzir pontes entre grupos adjacentes da dupla-hélice, resultando em quebra da cadeia, depurinação ou erros

de codificação das sequências gênicas. Existem semelhanças entre os efeitos dos agentes alquilantes e os das radiações ionizantes e, por isso, alguns autores os denominam “radiomiméticos”. Estes efeitos podem resultar em morte celular, mutagênese ou até mesmo em carcinogênese. Os agentes alquilantes usados como antineoplásicos pertencem às seguintes classes: mostardas nitrogenadas (ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucila e melfalana), aziridinas (tiotepa e mitomicina C), alquilssulfonatos (bussulfan), nitrosureias (carmustina e lomustina) e derivados hidrazínicos (procarbazina e dacarbazina).

Ciclofosfamida

É o agente alquilante mais frequentemente utilizado, sendo indicado principalmente para o tratamento de neoplasias linfoides, sarcomas de tecidos moles e tumor venéreo transmissível. O medicamento é inativo e sofre hidroxilação no fígado pelas enzimas do citocromo P-450 (CYP2B), a metabólitos ativos. Um dos compostos produzidos, a aldofosfamida, elimina espontaneamente a acroleína, originando a fosforamida, que é o composto alquilante ativo. A alquilação do N-7 da guanina impede sua ligação com a citosina e favorece o emparelhamento incorreto com a timina, levando a apoptose. Cerca de 70% da ciclofosfasmida é eliminada na urina sob a forma de metabólitos inativos. A acroleína também é eliminada na urina e junto à fosforamida são as principais moléculas envolvidas na irritação da mucosa da bexiga urinária, que pode culminar com os quadros de cistite hemorrágica observados em alguns animais durante o tratamento antineoplásico. Cuidados com o estado de hidratação do animal, aumento da ingestão de água e esvaziamento constante da bexiga urinária por 48 h após a administração do fármaco são essenciais para evitar a cistite.

O efeito mielotóxico produzido pela ciclofosfamida é considerado grave, com nadir leucocitário entre o 7º e o 10º dia pós aplicação.

As principais indicações para o uso de ciclofosfamida são neoplasias linfoides, tumor venéreo transmissível, sarcomas de tecidos moles e carcinomas, em combinação com a doxorrubicina. Além da utilização em protocolos de quimioterapia convencional, seu uso tem sido estudado em quimioterapia metronômica.

Clorambucila

Após administração oral, é rapidamente biotransformada à sua forma ativa e posteriormente eliminada sob a forma de metabólitos inativos na urina e nas fezes. É utilizada para o tratamento de linfomas, leucemias linfocíticas crônicas e mastocitoma. É bem tolerada pela maioria dos pacientes, com efeitos tóxicos mínimos, os quais incluem mielossupressão e vômitos ocasionais, sendo indicada como substituta da ciclofosfamida naqueles animais com cistite hemorrágica ou que apresentam vômitos incoercíveis.

Carmustina

É uma nitrosureia (2-cloroetilnitrosureia) e apresenta ação diferente dos alquilantes clássicos por interferir com a ligação no O-6 da guanina. A característica principal dessa classe de alquilantes é a lipossolubilidade e sua manutenção na forma essencialmente não ionizada em pH fisiológico, o que permite que esses medicamentos cruzem a barreira hematencefálica. É indicada principalmente em tumores cerebrais, como os gliomas e astrocitomas, e em metástases cerebrais de outros tipos de tumores, mas seu uso já foi também relatado em linfomas. Comparada a outros alquilantes, a carmustina é moderadamente tóxica e, embora a maior toxicidade esteja relacionada à medula óssea, promovendo no homem mielossupressão retardada com nadir entre 6 e 8 semanas, o mesmo parece não acontecer com os cães. Estudos realizados no Brasil verificaram a ocorrência do nadir leucocitário entre o 5º e o 8º dia, após uma única aplicação do agente. A fibrose pulmonar é relatada em seres humanos após tratamentos muito prolongados. A excreção é predominantemente renal, não sendo o seu uso indicado em nefropatas. A carmustina não deve ser administrada com outros medicamentos, como fenobarbital, que aumenta a depuração e diminui seus efeitos terapêuticos ou cimetidina, que é biotranformada pelo citocromo P-450 (CYPs) hepáticas, interferindo na ação do medicamento. A aplicação é feita intravenosa protegendo-se o medicamento da degradação pela luz. Pode causar necrose tecidual se o extravasamento ocorrer durante a aplicação. O uso em gatos não é relatado.

Lomustina

Mecanismo de ação similar ao da carmustina. É utilizada por via oral, o que facilita a administração, e além das

indicações de tumores cerebrais citadas para a carmustina, ela é usada em protocolo de resgate de linfomas e no tratamento de mastocitomas. Em cães, a dose indicada varia de 70 a 90 mg/m^2 e, em gatos, 50 a 60 mg/m^2 a cada 3 semanas, havendo estudos com a utilização de um comprimido de 10 mg por gato para facilitar a administração e diminuir riscos de corte o comprimido. É notada mielossupressão grave com nadir leucocitário entre 7 e 14 dias.

O Quadro 53.3 descreve as principais características dos agentes alquilantes usados como agentes antineoplásicos.

Antimetabólitos

São definidos como substâncias que apresentam semelhanças estruturais com aquelas necessárias para o funcionamento fisiológico das células, sendo, entretanto, suficientemente diferentes para interferir na utilização de metabólitos essenciais. Interferem também na função do DNA e do RNA, incorporando-se a eles em lugar dos nucleotídios (causando, portanto, alterações de transcrição e tradução) ou bloqueando mecanismos de biossíntese. Os antimetabólitos comumente utilizados são os análogos do ácido fólico, pirimidinas ou purinas. Sua ação é geralmente fase-específica, ou seja, no período de síntese de DNA (fase S do ciclo celular).

Metotrexato

Inibe a enzima di-hidrofolato redutase, impedindo a formação de tetra-hidrofolato que é necessário para a síntese de timidina e de certos aminoácidos. O agente adentra a célula tumoral pelo mesmo mecanismo de transporte ativo utilizado pelo folato reduzido. A eliminação ocorre por excreção renal. O medicamento é filtrado pelos glomérulos e secretado ativamente nos túbulos contornados proximais. Animais com disfunção renal devem ser avaliados cuidadosamente e, se não houver possibilidade de substituição, a dose do medicamento deve ser reduzida. A excreção renal é reduzida pelo uso de outros medicamentos como penicilinas, cefalosporinas e anti-inflamatórios não esteroidais. Em pacientes humanos utilizam-se doses altas de metotrexato seguida pelo uso de leucovorina, que compete com o metotrexato para entrar na célula, liberando o medicamento, principalmente das células normais, para a circulação. Deve-se tomar cuidado para não se usar dose excessiva de leucovorina, de forma a manter o efeito citotóxico do metotrexato nas células tumorais. O medicamento também pode ser utilizado no tratamento de tumores ou metástases cerebrais por meio de aplicações intratecais. Em Medicina Veterinária, o metotrexato é usado mais frequentemente em doses baixas, como parte de um protocolo terapêutico combinado para o tratamento de linfomas caninos e felinos. Os principais efeitos colaterais são mielossupressão e toxicidade gastrintestinal, seguidos de alopecia temporária, febre e lesões em mucosas bucais.

5-fluorouracila

É inativa e depende de ativação intracelular para exercer os efeitos citotóxicos. A forma ativa é a fluorouridina trifosfato, que é incorporada ao RNA nuclear e citoplasmático e, por fim, ao DNA, resultando em alterações de síntese e funções. Pode ser administrada por via tópica, intralesional e intravenosa. Quando administrada por via intravenosa, rapidamente penetra nos tecidos, liquor e também se acumula em efusões pleurais e líquido ascítico. É indicada em protocolos quimioterápicos combinados para o tratamento de carcinomas e sarcomas, com resultados limitados. Os efeitos tóxicos ocorrem principalmente em medula óssea e trato gastrintestinal e dependem da dose e via de administração. É neurotóxica para gatos, não devendo ser administrada nesses animais.

QUADRO 53.3 Características dos principais agentes alquilantes usados como antineoplásicos em Medicina Veterinária.

Agente	Especialidades farmacêuticas	Ciclo celular	Indicações	Posologia	Toxicidade
Ciclofosfamida	Genuxal® – drágeas de 50 mg; frascos-ampola de 200 mg e 1	Não específico	Neoplasias linforreticulares; carcinomas; sarcomas	50 mg/m^2, VO, 4 dias/semana, a cada 3	Leucopenia, trombocitopenia,

	g			semanas Ou 200 a 300 mg/m^2, IV ou VO, 1 vez/semana, a cada 3 semanas	esterilidade, náuseas, vômito, cistite hemorrágica, alopecia
Clorambucila	Leukeran® – comprimidos de 2 mg	Não específico	Neoplasias linfoides, principalmente leucemia linfocítica crônica; policitemia vera; mastocitoma – em substituição à ciclofosfamida em casos de cistite hemorrágica	Varia com o protocolo 1,4 mg/m^2, VO, diariamente Ou 20 mg/m^2 a cada 3 semanas em substituição à ciclofosfamida	Leucopenia leve, trombocitopenia, náuseas
Carmustina	Becenum® – frasco-ampola com 100 mg	Não específico	Neoplasias linforreticulares; mastocitoma; tumores do SNC	50 mg/m^2, IV lenta (40 a 60 min) a cada 6 semanas *Não foi estudado o uso em gatos*	Leucopenia, trombocitopenia, vômito, diarreia, alopecia, hiperpigmentação
Iomustina	Citostal® – comprimidos de 10 e 40 mg	Não específico	Neoplasias linforreticulares; mastocitoma; tumores do SNC	Cão: 70 a 90 mg/m^2, VO, a cada 3 semanas Gato: 50 a 60 mg/m^2, VO, a cada 3 semanas	Leucopenia, trombocitopenia, vômito, alopecia

IV: via intravenosa; SNC: sistema nervoso central; VO: via oral.

Citarabina

Como outros análogos de nucleosídios, a citarabina adentra a célula usando os receptores de nucleosídios e é biotransformada formando aracitidina trifosfato que, quando incorporada ao DNA, é um potente inibidor da DNA polimerase, o que em última análise interfere no alongamento da cadeia de DNA. Como atua essencialmente na fase S do ciclo celular, a exposição prolongada ao medicamento, ou seja, a aplicação lenta ou em doses fracionadas permite que uma proporção maior de células entre na fase S e estejam sujeitas ao efeito citotóxico. Quando aplicada por via intramuscular (IM) ou subcutânea (SC) alcança níveis terapêuticos no liquor e sua eliminação se dá por via renal. Entretanto, a administração do medicamento em altas doses promove consequente toxicidade neurológica; logo, a via intratecal pode ser a mais recomendada se a indicação for o tratamento de tumores cerebrais.

Os principais efeitos tóxicos estão relacionados a mielossupressão, toxicidade gastrintestinal, neurológica e reações anafiláticas. É indicada principalmente para algumas leucemias, linfomas, principalmente linfomas renais em gatos, que apresentam grande ocorrência de metástases cerebrais.

Gencitabina

É um análogo da deoxicitidina. Apresenta atividade contra vários tumores sólidos humanos como pancreático, pulmonar, de mama, bexiga e ovário. Comparada à citarabina, seu espectro de atividade antitumoral é mais amplo, a despeito das similaridades na estrutura, no mecanismo de ação e na biotransformação. Parece ser bem tolerada por cães e gatos, sendo a toxicidade gastrintestinal o efeito colateral mais frequente. Como um antimetabólito, indica-se a administração intravenosa lenta, por pelo menos 30 min, e aplicada a cada 2

semanas. Existem poucos relatos de seu uso em animais, mas foi obtida boa resposta ao tratamento em alguns casos de linfoma e carcinoma perianal.

O Quadro 53.4 descreve as principais características dos antimetabólitos usados como agentes antineoplásicos.

Antimicrotúbulos

São utilizados como agentes antineoplásicos por interromperem a divisão celular na metáfase, interferindo nos microtúbulos que formam os fusos, responsáveis pela mobilização dos cromossomos. Ligam-se à tubulina, levando à sua cristalização e à consequente dissolução do fuso mitótico, sendo, portanto, agentes específicos da fase mitótica do ciclo celular. Incluem três classes de antineoplásicos: os alcaloides da vinca (vincristina, vimblastina, vindesina e vinorelbina), os taxanos (docetaxel e paclitaxel) e os derivados da epipodofilotoxina (etoposídeo e teniposídeo). Alcaloides são substâncias orgânicas e básicas encontradas em plantas. Os alcaloides da vinca são extraídos da planta *Vinca rosea*, sendo seus representantes principais a vincristina e a vimblastina. Além da atuação sobre o fuso mitótico, os **alcaloides da vinca** inibem a síntese de ácidos graxos e de proteínas. Os alcaloides da vinca são potentes vesicantes e podem causar necrose tecidual se o extravasamento ocorrer durante a aplicação.

QUADRO 53.4 Características dos principais antimetabólitos usados como agentes antineoplásicos em Medicina Veterinária.

Agente	Especialidades farmacêuticas	Ciclo celular	Indicações	Posologia	Toxicidade
Citarabina (arabinosídio de citosina)	Aracytin® – frascos-ampola de 100 e 500 mg e de 1 e 2 g	Específico para fase S	Neoplasias linfoides e mieloides (leucemias linfocítica e granulocítica agudas, linfomas)	150 mg/m2, SC sid, 2 dias (gatos), e bid por 2 dias, ou sid por 4 dias em cães Ou 600 mg/m^2, IV, semanal para cães	Leucopenia, trombocitopenia, anorexia, vômito, diarreia
Metotrexato (MTX)	Metotrexato® – comprimidos de 2,5 mg; ampolas de 50 mg e 250 mg	Específico para fase S	Neoplasias linfoides e mieloides, tumor venéreo transmissível, tumor das células de Sertoli, osteossarcoma	2,5 mg/m2, VO, 3 dias alternados/semana; ou 15 a 25 mg/m^2, IV, a cada 2 a 3 semanas 0,6 a 0,8 mg/kg VO ou IM	Leucopenia, náuseas, vômitos, anemia, lesões orais, necrose de túbulos renais (em altas doses)
5-fluorouracila	Fluoruracil®/Fauldfluor® – frascos-ampola de 250 e 500 mg e 2,5 g Creme Efurix®	Específico para fase S	Carcinomas: mamas, trato gastrintestinal, pulmões, fígado, cutâneos	150 mg/m^2, IV semanalmente Não usar em gatos	Leucopenia leve, trombocitopenia Cães: ataxia cerebelar
6-mercaptopurina	Purinethol® – comprimidos de 50 mg	Específico para fase S	Leucemia linfocítica aguda, leucemia granulocítica	50 mg/m^2 VO diariamente até o efeito desejado	Leucopenia, trombocitopenia, anemia, hepatopatias, alopecia,

					hiperpigmentação

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea; VO: via oral; sid: uma vez ao dia; bid: duas vezes ao dia.

Vincristina

É o agente antineoplásico mais utilizado em Medicina Veterinária. Após aplicação intravenosa, o medicamento liga-se a proteínas e a outros elementos sanguíneos como as plaquetas, o que impede que ocorra a passagem pela barreira hematencefálica. É biotransformada pelas enzimas CYP hepáticas e excretada pelas vias biliares, logo, doenças hepáticas graves contraindicam seu uso.

A vincristina induz mielotoxicidade não cumulativa, com nadir leucocitário entre 7 e 9 dias; pode levar a alopecia e a alterações gastrintestinais causadas por disfunção autonômica, como constipação intestinal e dor abdominal e, menos frequentemente, diarreia, náuseas e vômitos. Induz neurotoxicidade caracterizada por uma polineuropatia periférica, decorrente da alteração do transporte axonal devido à interferência na função dos microtúbulos nesses axônios. Alterações graves não são frequentes e a transmissão dos impulsos nervosos volta ao normal com a suspensão do uso do agente. A trombocitopenia não costuma ser problema nos tratamentos com vincristina, visto que esse medicamento atua nos megacariócitos, aumentando a fragmentação citoplasmática e elevando o número de plaquetas circulantes.

A vincristina tem sido usada em monoterapia ou protocolos combinados em neoplasias linfoides, leucemias, tumor venéreo transmissível, sarcomas de tecidos moles e também trombocitopenias de causa não determinada.

Vimblastina

Tem farmacologia similar à da vincristina, é biotransformada no fígado e excretada nas fezes, entretanto, parece induzir neutropenia mais grave com nadir 4 a 9 dias após o tratamento. É indicada no tratamento de mastocitomas e em linfomas, em substituição à vincristina naqueles animais com neuropatia periférica.

Paclitaxel

Além de bloquear a formação do fuso mitótico, os taxanos têm atividade antiangiogênica. Em Medicina Veterinária seu uso é pouco frequente e principalmente voltado ao tratamento de sarcomas metastáticos e carcinomas mamários, sendo especialmente ativo nas neoplasias mamárias. O nadir leucocitário ocorre entre 3 e 5 dias. Em cães e gatos a aplicação do medicamento pode levar a reações de hipersensibilidade, que podem ser graves, com quadros neurológicos e cardiovasculares. Essas reações estão associadas possivelmente à ativação do sistema complemento e devem-se, em grande parte, ao cremofor, utilizado como solubilizador não iônico e emulsionante, que permite a diluição do medicamento. Recomenda-se aplicação prévia de difenidramina e dexametasona 60 min antes da aplicação do antineoplásico, mas, ainda assim, há relatos de 64% de ocorrência de reações. Por conta dessas reações, recentemente tem sido estudada a eficácia de formulações de paclitaxel livres de cremofor, para uso específico em Medicina Veterinária, sendo que pelo menos um produto já apresenta aprovação pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA.

O Quadro 53.5 descreve sucintamente os agentes antimicrotúbulos utilizados como antineoplásicos.

Antibióticos

Os antibióticos usados como agentes antineoplásicos são produtos da fermentação natural de várias espécies do gênero *Streptomyces*. Alguns antibióticos que sabidamente têm atuação como citocidas (morte celular) ou citostáticos (interferência no crescimento celular) para microrganismos podem apresentar também alguma atuação como agentes antineoplásicos. Em Medicina Veterinária os mais utilizados são as antraciclinas (doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina e idarrubicina), a actinomicina D, a mitoxantrone e a bleomicina.

Antraciclinas

São medicamentos que atuam independentemente da fase do ciclo celular. Pode-se afirmar que as antraciclinas

estão entre os medicamentos antineoplásicos mais utilizados hoje em dia, e a **doxorrubicina** é a mais utilizada em Medicina Veterinária. Esses medicamentos apresentam anel de antraciclina em sua estrutura e intercalam-se entre pares de nucleotídios da dupla fita do DNA; seguem-se alterações conformacionais do DNA e interferência na transcrição e na replicação da molécula. Além desta atividade, as antraciclinas produzem radicais livres altamente reativos, capazes de lesar membranas celulares e o DNA e, além disso, inibem a topoisomerase II alfa pela estabilização do complexo de clivagem ou inibição das helicases.

QUADRO 53.5 Características dos principais agentes antimicrotúbulos usados como antineoplásicos em Medicina Veterinária.

Agente	Especialidades farmacêuticas	Ciclo celular	Indicações	Posologia	Toxicidade
Vincristina	Fauldvincri®/Tecnocris®/Vincizina® – frasco-ampola de 1 mg/1 mℓ	Específico para fase de mitose (M)	Tumor venéreo transmissível, linfomas, tumores sólidos, carcinomas e sarcomas	0,5 a 0,75 mg/m^2, IV, semanalmente, ou a cada 2 a 3 semanas de acordo com o protocolo (cães e gatos)	Anorexia, constipação, diarreia, neuropatia periférica
Vimblastina	Velban® – frasco ampola de 10 mg	Específico para fase de mitose (M)	Linfomas, mastocitomas	2 mg/m^2, IV, semanalmente, ou a cada 2 semanas (cães e gatos)	Leucopenia, por 5 a 10 dias, com recuperação em 7 a 14 dias, náuseas, vômito, trombocitopenia
Paclitaxel	Taxol® – ampolas de 30, 100 e 300 mg	Específico para a fase de mitose	Sarcomas, carcinomas	165 mg/m2, IV lenta (solução salina a 0,9%, 0,7 mg/mℓ) a cada 3 semanas (cães); 5 mg/kg, IV lenta, a cada 3 semanas (em estudo para gatos) Pré-tratamento com dexametasona e difenidramina	Mielossupressão, anafilaxia

IV: via intravenosa.

As antraciclinas ligam-se às proteínas plasmáticas (75 a 80%) e entram nas células por difusão passiva, atingindo concentrações 10 a 500 vezes maiores que as extracelulares. A depuração ocorre predominantemente por biotransformação hepática e excreção biliar, sendo a excreção renal muito baixa, por isso as doses devem ser reduzidas em animais com disfunções hepáticas.

Com relação aos efeitos tóxicos, além da mielossupressão e da possibilidade de reação anafilática pela degranulação de mastócitos, o mais conhecido é a cardiotoxicidade induzida pela doxorrubicina em cães. Os radicais livres produzidos são os responsáveis por essa atividade e, tendo a musculatura cardíaca baixa concentração das enzimas catalase, superóxido dismutase e glutationa peroxidase, não existe defesa contra a atuação dos radicais livres, ocorrendo necrose celular, o que leva a uma limitação na dose máxima a ser administrada durante todo o tratamento quimioterápico (180 a 240 mg/m^2 para felinos e 270 mg/m^2 para cães). Existem diferenças estruturais nas diversas antraciclinas. Assim, a doxorrubicina difere da daunorrubicina pela presença de um grupo hidroxila no carbono 14 e a epirrubicina é um epímero da doxorrubicina, diferindo somente na orientação do grupo hidroxila no carbono 4 do açúcar (daunosamina). Esta pequena mudança estrutural reduz em muito os efeitos cardiotóxicos da epirrubicina em comparação à doxorrubicina, mantendo a atividade antitumoral. Idarrubicina é um análogo da daunorrubicina que perde um grupo metila (metóxi) no

carbono 4, tornando-a mais lipofílica. Importante ressaltar que essas três últimas antraciclinas, embora menos cardiotóxicas, podem promover nefrotoxicidade.

De modo geral, quando extravasadas durante a injeção intravenosa, as antraciclinas causam grave necrose.

Actinomicina D ou dactinomicina

Foi o primeiro antibiótico isolado das espécies de *Streptomyces*. Atua formando complexos estáveis com o DNA, intercalando-se entre bases adjacentes de guanina e citosina. Em consequência, há interferência na transcrição do DNA. É uma substância que age especificamente nas fases G1 e S do ciclo celular, afetando tumores com fração de crescimento alta. É eficaz contra vários tumores de partes moles, em seres humanos principalmente nas neoplasias mamárias; em Medicina Veterinária, em linfomas mais resistentes a outros tratamentos.

O maior efeito colateral é a mielossupressão, seguida de alterações gastrintestinais e alopecia.

Mitoxantrona

É uma antracenediona desenvolvida sinteticamente com o objetivo de se produzir um composto similar às antraciclinas, porém sem a potencial cardiotoxicidade. Seu maior efeito colateral é a mielotoxicidade, mas, embora seja muito menos tóxica do que a doxorrubicina, seu espectro de atividade antitumoral parece ser mais limitado. A depuração também é diminuída na presença de disfunções hepáticas. É utilizada frequentemente em substituição à doxorrubicina, quando o animal está próximo de receber a dose máxima.

Bleomicina

Consiste em uma família de peptídios bioativos que contêm ácido bleomicínico. Apesar de apresentar mecanismo ainda pouco conhecido, a bleomicina liga-se ao DNA, resultando na quebra de uma ou ambas as fitas desta molécula, com as consequentes fragmentação cromossômica, deleções e fendas. Atua especificamente nas fases G2 e M do ciclo celular. Pode ser usada em aplicação intramuscular, subcutânea, intravenosa ou intralesional. Sua eliminação ocorre primariamente por via renal; assim sendo, as doses devem ser reduzidas em animais com disfunções renais. Em Medicina Veterinária, tem sido indicada no tratamento de carcinoma epidermoide em cães e gatos, sem grande sucesso e também como coadjuvante no tratamento de linfomas. A bleomicina apresenta, ainda, a vantagem de não ser tóxica para a medula óssea, mas em pessoas pode ocorrer toxicidade pulmonar. A dose cumulativa máxima para gatos é de 200 mg/m^2.

O Quadro 53.6 descreve sucintamente as principais características dos antibióticos usados como agentes antineoplásicos.

Hormônios

A terapia hormonal é provavelmente uma das mais antigas para o controle do câncer. Os hormônios podem produzir remissão de certas neoplasias, aliviando também as síndromes paraneoplásicas consequentes a elas. Os mais utilizados são os esteroidais, incluindo os **glicocorticoides**. Em Medicina Veterinária não são usados andrógenos, estrógenos e progestógenos. Os glicocorticoides têm mostrado bons resultados no tratamento de neoplasias hematopoéticas, linfoides e mastocitomas. Apresentam citotoxicidade para as células neoplásicas por mecanismos ainda pouco compreendidos. Em algumas situações, os estrógenos foram recomendados no passado, para reduzir o volume do tumor em carcinomas hepatoides e facilitar a cirurgia, mas devido aos riscos graves de mielossupressão, eles são apenas indicados, e com ressalvas, naqueles casos em que o proprietário não admite a castração.

Prednisona/prednisolona

Ligam-se a receptores citoplasmáticos e inibem a síntese de DNA. São biotransformadas no fígado e excretadas pela urina. A prednisona é biotransformada no fígado à sua forma ativa, a prednisolona. A dose efetiva em quimioterapia é de 2 mg/kg/dia ou 40 mg/m^2. A dose é gradualmente reduzida em protocolos combinados. Além das indicações já citadas, podem ser utilizadas em neoplasias intracranianas, insulinoma, e para reduzir as manisfestações de síndromes paraneoplásicas. Como efeitos tóxicos, podem levar ao hiperadrenocorticismo iatrogênico, com toda sua plêiade de sintomas, além de ulceração gastrintestinal, por isso preferencialmente não

devem ser usadas em combinação com anti-inflamatórios não esteroidais. No caso dos gatos, recomenda-se o uso de prednisolona na dose máxima de 50 mg/m^2.

QUADRO 53.6 Características dos principais antibióticos usados como agentes antineoplásicos em Medicina Veterinária.

Agente	Especialidades farmacêuticas	Ciclo celular	Indicações	Posologia	Toxicidade
Actinomicina-D	Cosmegen® – frasco-ampola de 0,5 mg	Não específico	Linfomas, carcinomas, sarcomas	0,5 a 0,8 mg/m^2 IV, a cada 2 a 3 semanas	Leucopenia, vômitos, anorexia
Doxorrubicina	Adriblastina/Doxina/Doxorrubicina/Rubex/ Frasco-ampola de 10, 20, 50 mg	Não específico	Linfomas, carcinomas, sarcomas, como parte do protocolo ou como agente único	Cães: abaixo de 10 kg, 1 mg/kg; acima de 10 kg, 30 mg/m^2, IV, a cada 3 semanas (não exceder 270 mg/m^2) Gatos: 25 mg/m^2 ou 1 mg/kg, a cada 3 semanas	Leucopenia, trombocitopenia, náuseas, vômito, reações anafiláticas, toxicidade ao miocárdio, realizar ecocardiograma prévio e como monitoramento durante o tratamento
Mitoxantrona	Novantrone/Mitoxantrona	Não específico	Linfomas, carcinomas, sarcoma e em substituição à doxorrubicina em casos de toxicidade miocárdica	5,5 mg/m^2 para cães; 6,5 mg/m^2 para gatos, a cada 3 semanas	Leucopenia, vômito, diarreia
Bleomicina	Blenoxane® – frasco-ampola com 15 unidades	G2 e M	Carcinoma espinocelular; linfomas	Gatos: 0,3 a 0,5 U/kg semanalmente IM, SC, IV (1 U/minuto) Cães: 10 U/m^2 IV ou SC uma vez ao dia por 3 a 4 dias e depois semanalmente até dose máxima de 125 a 200 mg/m^2 nas duas espécies	Reações alérgicas, leucopenia, fibrose pulmonar

IV: via intravenosa; SC: via subcutânea; IM: via intramuscular.

O Quadro 53.7 descreve sucintamente os hormônios como agentes antineoplásicos.

Outros medicamentos

Aqui são incluídos medicamentos que não apresentam características em comum, exceto por serem utilizados

como agentes antineoplásicos.

L-asparaginase

Enzima que converte o aminoácido não essencial asparagina em ácido aspártico e amônia, impedindo sua utilização em animais com neoplasias linfoides, como linfomas e leucemias. Embora as células normais sejam hábeis na síntese de asparagina a partir do ácido aspártico por meio da asparagina sintetase, as células tumorais não apresentam essa enzima e dependem de fonte externa de asparagina para sua sobrevivência. A atividade inibitória dessa enzima parece ser máxima na fase G1 do ciclo celular. Como não é absorvida pelo trato gastrintestinal, deve ser administrada por via intravenosa ou intramuscular. Por se tratar de uma proteína, podem ocorrer reações anafiláticas; por isso, recomenda-se que a aplicação seja feita preferencialmente por via intramuscular. Esse medicamento não deve ser usado por mais de 3 aplicações, haja vista a grande possibilidade de reações de hipersensibilidade. A L-asparginase é indicada na fase de indução da remissão no tratamento de linfomas em cães e gatos.

Cisplatina

É um composto inorgânico que apresenta platina em sua molécula e se intercala no interior e entre as fitas do DNA, interagindo principalmente com o N-7 da guanina e da adenosina, formando uma variedade de adutos mono- ou bifuncionais que, em última análise, impedem as funções de transcrição e replicação, inativando o DNA, sendo, por isso, em algumas situações classificado no grupo de alquilantes. Após aplicação intravenosa, o medicamento liga-se a proteínas plasmáticas e rapidamente distribui-se para o fígado, os intestinos e os rins. Em uma hora, apenas 10% do agente são detectados no plasma. A excreção é dependente da função renal; apenas uma pequena porcentagem é excretada pela bile, sendo, portanto, considerada muito nefrotóxica. Além da nefrotoxicidade relatam-se ototoxicidade, náuseas, vômito, neuropatia e mielossupressão.

QUADRO 53.7 Características dos principais hormônios usados como agentes antineoplásicos em Medicina Veterinária.

Agente	Especialidades farmacêuticas	Indicações	Posologia	Toxicidade
Prednisona	Meticorten® – comprimidos de 5 e 20 mg	Neoplasias linfoides, mastocitomas, neoplasias cerebrais	40 mg/m^2, VO, diariamente por uma semana; reduzir para 10 a 20 mg/m^2 diariamente ou em dias alternados	Pancreatite, diarreia, síndrome semelhante à de Cushing quando o tratamento for prolongado
Metilprednisolona	Depo-medrol® – frasco-ampola de 40 mg/mℓ	Neoplasias linfoides, mastocitomas, neoplasias cerebrais	40 mg/m^2, SC, a cada 15 dias	
Dexametasona	Dexametasona®/Azium® – injetável 2 mg/mℓ Decadron® – 2 ou 4 mg/mℓ, comprimidos 0,5 mg	Neoplasias linfoides, neoplasias cerebrais, mastocitoma	5 a 20 mg intralesional, ou 1 mg/kg/semana a cada 3 semanas	

VO: via oral; IV: intravenosa.

É uma substância comumente utilizada no tratamento de osteossarcomas, mostrando também atividade contra linfomas e alguns carcinomas. Extremamente tóxica para gatos, o uso da cisplatina é contraindicado nessa espécie, na qual o uso intravenoso pode levar a edema pulmonar e efusão pleural fatais.

No cão, recomenda-se a aplicação de solução salina fisiológica para hidratar o paciente antes da aplicação; aplicar a cisplatina diluída, continuar a infusão de solução fisiológica após a aplicação do medicamento, monitorando a produção de urina.

Carboplatina

A substituição de um grupo cloreto da cisplatina, resultou em um composto mais estável e com necessidade de concentração 20 a 40 vezes maior nas células para se obter níveis equivalentes de adutos observados com a cisplatina. A carboplatina apresenta conversão mais lenta a espécies reativas e, como consequência, observa-se menor nefrotoxicidade, com a manutenção dos efeitos mielotóxicos, mas mantendo atividade antitumoral equivalente. De modo geral, a carboplatina induz menos vômito, neurotoxicidade e nefrotoxicidade do que a cisplatina, podendo inclusive ser utilizada em gatos.

A aplicação de carboplatina é mais simples, devendo ser diluída em soluções livres de cloreto, por um período de aproximadamente 30 min.

O Quadro 53.8 mostra as características de alguns desses outros medicamentos usados como antineoplásicos em Medicina Veterinária.

NOVAS PERSPECTIVAS PARA O TRATAMENTO CONTRA O CÂNCER

É importante ressaltar que a evolução dos conhecimentos relacionados à biologia celular nos últimos anos, a compreensão dos eventos moleculares e de sinalização que são críticos na proliferação e a diferenciação das células neoplásicas têm possibilitado o desenvolvimento de novos medicamentos. Com o rápido avanço na descoberta de oncogenes expressos em células de tumores malignos, as alterações na expressão e modulação desses genes e suas proteínas e a farmacogenômica criou-se a possibilidade da utilização de um novo tipo de tratamento. Esse novo tipo de quimioterapia é chamado “terapia-alvo” ou “terapia gênica” e tem como objetivo o uso de medicamentos mais específicos para atuar nas células tumorais, diminuindo a toxicidade ocasionada pelo tratamento nas célula normais e, consequentemente, os efeitos adversos. Em geral, esses novos medicamentos são usados em conjunto com a quimioterapia tradicional. A seguir, são apresentados alguns exemplos, considerando suas particularidades.

Inibidores de tirosinoquinase

Tirosinoquinases são proteínas que fosforilam outras proteínas nos resíduos de tirosina e representam papel-chave na sinalização celular, regulando a proliferação e a diferenciação. Esse processo inicia-se em resposta à sinalização externa gerada por fatores de crescimento ou outros estímulos que iniciam a cascata de fosforilação da tirosina, por meio de receptores tirosinoquinase, que, sob a forma de monômeros, localizam-se na superfície celular. A ligação de fatores de crescimento resulta em dimerização e autofosforilação, seguida da fosforilação de outras proteínas. Exemplos de receptores tirosinoquinase incluem Kit, Met, Axl e o fator de crescimento epitelial EGFR.

Tanto em seres humanos quanto em animais, as tirosinoquinases estão ativadas de forma anormal nas neoplasias malignas, seja por mutação, superexpressão, proteínas de fusão geradas a partir de translocação cromossômica ou outros mecanismos. O resultado é a persistência da sinalização celular desregulada, induzindo intensa proliferação celular, além da diminuição da apoptose.

QUADRO 53.8 Características de outros medicamentos usados como agentes antineoplásicos em Medicina Veterinária.

Agente	Especialidades farmacêuticas	Ciclo celular	Indicações	Posologia*	Toxicidade
L-asparaginase	Elspar® – frasco-ampola de 10.000 UI	Específico fase G1	Neoplasias linfoides	10.000 a 30.000 U/m^2 SC, IM, IP, VO, a cada 1 a 4 semanas	Anafilaxia, coagulopatias, pancreatite, heptopatia
Cisplatina	Platistine®/Platiran® – frascos-ampola de 10/50 e 100 mg	Não específico	Linfomas, carcinomas, osteossarcoma	60 mg, IV, durante 6 horas, em 10 g de manitol em solução NaCl 0,9%. Fazer pré-tratamento com	Náuseas, vômito, toxicidade renal, toxicidade para medula

				solução salina 0,9% por 18 a 24 h. Após a diurese da solução NaCl 0,9%, iniciar a infusão IV com 0,5 g de manitol 20%/kg, durante 30 minutos. Após a terapia, administrar 1,5 vez a dose de manutenção com solução NaCl 0,9%, por 6 h	óssea *Não recomendado o uso em gatos*
Carboplatina	Paraplatin®/Platamine® – frascos-ampola com 50/150 ou 450 mg	Não específico	Carcinomas, sarcomas, linfomas	300 mg/m^2, IV (aplicação em 10 minutos) a cada 3 semanas Cão: 200 a 220 mg/m^2, a cada 3 a 4 semanas Gato: IV lenta	Mielossupressão Nadir entre 7 a 14 dias no cão e até 21 dias no gato

IM: via intramuscular; IP: via intraperitoneal; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea; VO: via oral.

A partir desse conhecimento, foram desenvolvidos medicamentos "desenhados" especificamente para ligação e consequente inibição da atividade desses receptores. Ainda não existem muitos produtos desenvolvidos em Medicina Veterinária e nem todos aqueles desenvolvidos para seres humanos apresentam a mesma atividade em animais, sendo necessário também ressaltar o custo, muitas vezes proibitivo. Várias questões ainda precisam ser respondidas, como, por exemplo, determinar quais são de fato as neoplasias suscetíveis e o regime terapêutico que controle a toxicidade.

Imatinibe

Desenvolvido para uso humano, é um análogo que inibe, por um mecanismo de competição, o local de ligação do ATP da Bcr-Abl tirosinoquinase, uma alteração expressa no caso da leucemia mieloide crônica, com a formação do gene Philadelphia. É o tratamento de escolha para a leucemia mieloide crônica e tumores do estroma gastrintestinal (GIST) humanos que expressam c-Kit. É bem absorvido após administração oral e não deve ser administrado concomitantemente a outros medicamentos que são biotransformados via CYPs hepáticas, o que resulta em sua inativação. Em cães foi utilizado no tratamento de mastocitomas, mas pode promover hepatotoxicidade, levando ao aumento acentuado de alanina aminotransferase e fosfatase alcalina e à descontinuidade do tratamento. Em gatos parece ter menor toxicidade, embora os estudos apresentem número pequeno de animais.

Toceranibe

Apresenta potente ação inibidora em receptores para VEGFR2, PDGFR2 e Kit, tendo tanto atividade antiangiogênica quanto antitumoral. Administrado por via oral, tem meia-vida longa, o que permite a administração em dias alternados, alto volume de distribuição, depuração hepática e a excreção é predominantemente intestinal. Como grande proporção de cães com mastocitoma apresenta mutação de Kit, boa resposta pode ser observada no tratamento desses cães, entretanto, tem sido observado que mesmo cães sem mutação de Kit e mesmo outras neoplasias podem se beneficiar do uso de toceranibe, por seu efeito em VEGFR e PDGFR. Existem estudos também sobre o uso associado a inibidores de ciclo-oxigenase 2 (COX-2).

Masitinibe

Liga-se seletivamente aos receptores Kit, PDGFR, FGFR3 e FAK. É bem absorvido por via oral, liga-se rapidamente a proteínas plasmáticas e também é rapidamente eliminado, com 90% de excreção intestinal. Em seres humanos, inibe seletivamente algumas CYPs, entre elas a CYP3A4, sendo recomendado cuidado para avaliar possíveis interações medicamentosas quando de seu uso. Tem sido usado para o tratamento de

mastocitomas caninos, que caracteristicamente apresentam alterações na expressão do oncogene Kit, que também é considerado um marcador específico para estes tumores originários de mastócitos. No estudo realizado por Hahn *et al.* (2008), o masitinibe foi considerado seguro e efetivo para o tratamento dos mastocitomas, retardando a progressão de tumores de graus II ou III, recorrentes ou não operáveis.

Anticorpos monoclonais (mAbs)

Os estudos iniciais tiveram por objetivo desenvolver um tratamento direcionado a alvos específicos com base nas diferentes propriedades biológicas e estruturais que distinguiam a célula neoplásica de uma célula normal. Anticorpos monoclonais são advindos de um único clone de linfócitos B, que é selecionado e replicado inúmeras vezes; mas havia a dificuldade de manutenção dessas células normais para a produção dos anticorpos. A tecnologia do hibridoma mudou essa condição e permitiu a produção dos monoclonais em escala.

O princípio do tratamento com o uso de anticorpos pode ser dividido em duas categorias: o primeiro refere-se ao bloqueio de uma interação ligante-receptor alterando um sinal de transdução e prevenindo a clivagem enzimática de proteínas da superfície celular ou o desencadeamento de uma resposta imune contra a célula-alvo por meio da citotoxicidade anticorpo dependente ou por lise mediada por complemento. A segunda seria a possibilidade de o anticorpo, após a ligação, liberar radionucleotídios ou quimioterápicos para dentro da célula tumoral.

Os primeiros anticorpos monoclonais foram desenvolvidos em camundongos e os pacientes desenvolveram defesa imunológica contra esses anticorpos de camundongos, o que limitou a eficácia do tratamento. Os anticorpos foram então “humanizados”, em um processo para alterar a molécula e diminuir as reações imunológicas. Atualmente, vários anticorpos são liberados para uso em seres humanos. Dois dos mais utilizados são o trastuzumabe (Herceptin®) e o rituximabe (MabThera®).

O trastuzumabe (Herceptin®) é um anticorpo contra HER2, que é o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano. O gene *HER2* – responsável pela produção da proteína HER2, uma proteína transmembrânica com atividade tirosinoquinase – é um proto-oncogene e está superexpresso em determinados cânceres de mama. A superexpressão leva ao aumento da proliferação celular. Estudos em neoplasias mamárias em cães e gatos já detectaram a expressão do gene e da proteína, entretanto não existe um anticorpo espécie-específico para cães e gatos.

Quanto ao rituximabe, trata-se de um anticorpo contra a proteína CD20 expressa pelos linfócitos B. Seu uso é indicado em linfomas do tipo não Hodgkin de células B e também em doenças imunomediadas, em que existe a alta produção de anticorpos por células B. A introdução deste anticorpo nos protocolos de tratamento para linfoma aumentou consideravelmente a sobrevida dos pacientes. Embora os linfócitos de cães expressem a proteína CD20, seu domínio externo não é similar ao da proteína humana, o que, somado ao fato de o anticorpo disponível no mercado ser humanizado, indicou a necessidade do desenvolvimento de um anticorpo espécie-específico. Dessa forma, foi desenvolvido e encontra-se em estudo o anticorpo anti-CD20 canino indicado para tratamento de linfomas B. Outros anticorpos, a exemplo do anti-CD52, também encontram-se em estudo.

Quimioterapia metronômica

A quimioterapia metronômica é uma nova modalidade de tratamento das neoplasias que se baseia na administração de baixos e contínuos níveis circulantes dos medicamentos antineoplásicos, garantindo efeitos citotóxicos, antiangiogênicos e imunomoduladores, além de proporcionar baixos índices de efeitos adversos e de resistência aos quimioterápicos.

A quimioterapia metronômica foi proposta pela primeira vez em 2000, por Hanahan *et al.*, com base na publicação prévia de dois estudos em modelos de roedores, respectivamente por Klement *et al.* (2000) e Browder *et al.* (2000), em que se obteve sucesso com o uso de antineoplásicos em baixas doses de forma contínua. Outras designações definidas para esta nova abordagem são: quimioterapia contínua em baixas doses ou quimioterapia antiangiogênica.

Em Oncologia Veterinária, o conceito de quimioterapia metronômica é ainda recente e os estudos disponíveis são poucos e preliminares. Enquanto a abordagem com quimioterapia clássica tem como finalidade

administrar ao paciente a máxima dose possível (dose máxima tolerada, DMT), a abordagem metronômica defende uma administração usando a mínima dose necessária, com maior frequência, por períodos de tempo superiores, eliminando os longos períodos de descanso entre doses (contrariamente ao que se verifica na abordagem clássica). Acredita-se que a quimioterapia metronômica atue principalmente sobre o crescimento de células endoteliais dos vasos neoformados no microambiente tumoral, inibindo, desta forma, a angiogênese tumoral, importante para o crescimento das neoplasias. Além disso, foram evidenciados efeitos antineoplásicos diretos contra as células neoplásicas e efeitos imunomoduladores seletivos no nível dos linfócitos Treg a favor do organismo e não da neoplasia.

A administração quimioterápica clássica baseia-se na administração da máxima dose tolerada, e é considerada como não específica na medida em que pode provocar danos e toxicidade não somente nos tecidos neoplásicos, como também em tecidos sãos (como medula óssea e epitélio do sistema digestório), afetando preferencialmente populações celulares com divisão rápida. Embora esta abordagem seja considerada eficaz no tratamento de vários tipos de tumores, esta apresenta importantes limitações, como toxicidade elevada, desenvolvimento de resistências aos citostáticos e falta de especificidade, responsável por diversos efeitos secundários e por períodos de pausa obrigatórios entre tratamentos.

As vantagens da quimioterapia metronômica em relação à quimioterapia clássica são diversas, incluindo:

- Atividade contra o parênquima e estroma, componentes da neoplasia
- Maior atividade pró-apoptótica e antiangiogênica
- Grande estabilidade genética das células endoteliais normais em relação às diversas alterações genéticas características das células tumorais que levam à resistência ao fármaco
- Menor probabilidade de aparecimento de quimiorresistências adquiridas, pela relativa falta de capacidade das células endoteliais não transformadas para desenvolver resistência aos quimioterápicos
- Menores efeitos secundários sistêmicos e menor toxicidade aguda
- Administração prolongada mais viável
- Utilização de medicamentos já conhecidos, com menores custos e maior facilidade de aplicação
- Possibilidade de combinação com outros citostáticos, com medicamentos antiangiogênicos e também tratamentos com alvos moleculares. As desvantagens estão relacionadas sobretudo com o fato de, até o momento, a seleção das doses metronômicas e a combinação com outros agentes serem feitas empiricamente, surgindo a necessidade de determinar a dose biológica ótima.

Agentes antineoplásicos que têm sido utilizados na terapia metronômica incluem a ciclofosfamida, o metotrexato, em diversas associações com outros antineoplásicos, como alguns inibidores, ou prednisolona (ver Scharovsky *et al.*, 2009).

Poucos estudos envolvendo a quimioterapia metronômica foram relatados em Medicina Veterinária. Um dos estudos envolve o tratamento de vários tipos de neoplasias com 25 mg/m^2 de ciclofosfamida em dias alternados em combinação com doses diárias de 0,3 mg/kg de piroxicam. A melhor resposta obtida foi em cães com sarcoma de tecido mole, com dois cães com resposta positiva com 1 mês de tratamento. Outro teste clínico foi realizado em cães com sarcoma de tecido mole removido incompletamente. Os medicamentos utilizados foram os mesmos, porém a dose utilizada da ciclofosfamida foi de 10 mg/m^2 a cada 24 a 48 h; os resultados foram mais positivos em sarcomas de tecido mole incompletamente removidos de grau baixo a intermediário.

O uso da quimioterapia metronômica consiste, portanto, na utilização de medicamentos já existentes, em doses menores e mais toleráveis pelo paciente. A redução da toxicidade e do custo fazem com que a quimioterapia metronômica seja uma forma interessante de se tratarem neoplasias de animais, porém ainda há muito a ser compreendido. Os desafios incluem a determinação dos tipos de tumores apropriados, os medicamentos a serem utilizados, as doses a serem administradas, o tempo e a frequência de administração, bem como a resposta ao tratamento.

RESISTÊNCIA A MÚLTIPLOS MEDICAMENTOS

O uso da quimioterapia antineoplásica representa um tratamento efetivo para muitos tumores; entretanto, sabe-se que determinados tipos de tumores não respondem à quimioterapia, e outros, que apresentam uma boa resposta inicial, acabam por recidivar e tornam-se resistentes ao tratamento, sendo esse um fator de extrema relevância no insucesso da terapia oncológica.

O uso da poliquimioterapia promoveu um avanço no tratamento antineoplásico, entre outros fatores, por diminuir essa resistência, já que o uso de vários medicamentos diminui a possibilidade de seleção de células resistentes.

A resistência que as células apresentam aos medicamentos citotóxicos pode ser primária (já presente no início do tratamento) ou adquirida (desenvolve-se durante o tratamento). Deve-se ressaltar que mecanismos de resistência estão presentes e representam uma forma de proteção para as células normais. Dentre esses mecanismos estão aqueles que promovem a destoxificação de medicamentos por meio do sistema das glutationas. Animais recebendo doxorrubicina e ciclofosfamida, por exemplo, podem ter aumento nas glutationas. Além disso, a célula tumoral pode produzir enzimas que podem promover o reparo dos danos causados ao DNA pelos quimioterápicos.

De maneira geral, quando o agente antineoplásico atinge a célula precisa ser captado pela membrana citoplasmática. Há a necessidade de proteínas transportadoras ou a presença de canais hidrofílicos na membrana para que os medicamentos alcancem o meio intracelular. Nesses casos, a resistência pode ser gerada a partir de alterações nas proteínas transportadoras promovendo o efluxo do quimioterápico para fora da célula, o que caracteriza o fenótipo MDR (*multiple drug resistance*).

As proteínas transportadoras ABC formam uma das maiores famílias de proteínas conhecidas e estão associadas com várias funções como destoxificação de compostos químicos, defesa contra xenobióticos e reações oxidativas, processos de absorção e secreção, metabolismo de lipídios e apresentação de antígenos. O sequenciamento genômico humano revelou 49 proteínas ABC que foram classificadas em 7 grupos (ABCA/ABCB/ABCC/ABCD/ABCE/ABCF e ABCG). Em mamíferos, as proteínas ABC funcionalmente ativas apresentam 4 domínios, sendo 2 transmembrânicos (TMD 1 e 2) e 2 domínios de ligação a nucleotídios (NBD 1 e 2). Mudanças conformacionais nos domínios TMD são responsáveis pela abertura e pelo fechamento dessas estrutruras transmembrânicas.

Em Medicina Veterinária alguns genes responsáveis pela codificação dessas proteínas já foram descritos, como *MDR1* e *MRP*. Em seres humanos já estão identificados os genes *MDR1*, os *MRP 1* a *9* e *BCRP*, além do *LRP* que codifica uma proteína com ação nuclear.

Em relação à ABCB1, também conhecida como P-gp, a proteína mais representativa do fenômeno MDR, sabe-se que os agentes citotóxicos que podem levar à sua expressão de forma adquirida são os alcaloides da vinca, epipodofilotoxinas, taxanos, antraciclinas e corticosteroides. Além dos quimioterápicos, existem outros medicamentos considerados substratos para a ABCB1 como ivermectina, ondasentrona, itraconazol, cetoconazol, ciclosporina, fenobarbital, digoxina, doxiciclina e omeprazol. Essa informação é importante, uma vez que seu uso anterior ou associado à quimioterapia pode aumentar a possibilidade de desenvolvimento do fenótipo de resistência.

Vale ressaltar que animais da raça Collie e seus mestiços podem apresentar mutação no gene *MDR1*. Se a alteração corresponder a um alelo, eles são heterozigotos, portadores das alterações; e se os dois alelos estiverem mutados, o animal apresenta menor expressão de ABCB1, sendo por isso contraindicado o uso de medicamentos considerados substratos de ABCB1, como a ivermectina, pelo aumento exacerbado da toxicidade (para detalhes, ver *Capítulo 44*). Da mesma forma, esses animais são considerados bastante suscetíveis aos efeitos colaterais dos quimioterápicos e os agentes antineoplásicos que sabidamente funcionem como substrato da ABCB1; portanto, devem ser substituídos no protocolo de tratamento.

PRINCÍPIOS GERAIS ASSOCIADOS AO USO DE IMUNOMODULADORES COMO AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

A imunoterapia, também conhecida como **terapia biológica** ou **modificação das respostas biológicas**, consiste no uso de agentes que modificam a relação entre o hospedeiro e a neoplasia, com os resultantes

efeitos terapêuticos. Este tipo de terapia adveio da constatação de que pacientes (seres humanos e animais) portadores de sistema imune em pleno funcionamento e infiltrados linfocitários em meio à massa tumoral apresentavam melhor prognóstico para determinados tipos de cânceres. Assim foi proposta a imunoterapia com base no aumento tanto da resposta ativa, quanto uma interferência passiva com a resposta do hospedeiro, alcançando-se resultados terapêuticos mais satisfatórios.

A diferença essencial entre uma célula normal e a célula neoplásica é basicamente a perda do controle da divisão celular; porém, estas últimas podem apresentar, também, proteínas em sua superfície que diferem das presentes nas células normais. Estas proteínas novas ou alteradas podem ser reconhecidas pelo hospedeiro e desencadear uma resposta imune, desde que sejam suficientemente antigênicas. Relata-se, entretanto, que estes antígenos associados ao tumor são fracos estimuladores da resposta imune, quando comparados, por exemplo, à resposta mais efetiva induzida por enxertos.

Os principais mecanismos imunes de destruição das células tumorais envolvem as células NK (*natural killer* ou matadoras naturais) e as células T citotóxicas, apesar de macrófagos ativados e anticorpos também participarem do processo. Evidências mostram também que mecanismos antineoplásicos existem no organismo, e que podem ser modulados com a finalidade de responder ao desenvolvimento de cânceres.

As estratégias de controle do câncer pelo uso de substâncias imunomoduladoras podem ter como alvos:

- **Participação dos macrófagos**: o reconhecimento dos antígenos, a fagocitose, o processamento e a apresentação dos antígenos a linfócitos T auxiliares, e a ativação de macrófagos por interferona, produzida por células T auxiliares
- **Participação de linfócitos T**: proliferação e diferenciação dos linfócitos T auxiliares, produção de linfocinas, células T citotóxicas e T supressoras, bem como NK
- **Participação de linfócitos B**: proliferação e diferenciação destas células frente à apresentação do antígeno, produção de imunoglobulinas por plasmócitos e interferência com a interação dos antígenos com imunoglobulinas

A utilização de agentes imunomoduladores em Medicina Veterinária ainda é incipiente. Para a administração destes agentes é necessário considerar a influência de fatores como dose, frequência, vias de administração, bem como os fatores inerentes ao próprio animal e ao tipo de câncer.

Classificação, mecanismo de ação e posologia

Sabe-se que muitas substâncias são capazes de estimular ou suprimir a resposta imune em animais. Tais substâncias têm mostrado alguma eficácia no controle de determinados tipos de neoplasias, porém, grande parte delas ainda se encontra em estudos.

Os agentes imunomoduladores (também denominados modificadores das respostas biológicas) mais utilizados como antineoplásicos são os **imunoestimulantes** e os **imunossupressores**, de acordo com o efeito terapêutico desejado. Estes podem existir normalmente no organismo animal, sendo, portanto, de **origem animal**, ser **produzidos por microrganismos**, ou, ainda, serem **sintéticos**. Informações mais detalhadas sobre os imunomoduladores são apresentadas no *Capítulo 54*. Os principais agentes imunomoduladores usados na terapia antineoplásica são:

- **Imunoestimulantes**: são substâncias capazes de aumentar a resposta imune tanto no homem quanto nos animais. Podem ser imunoestimulantes ativos específicos, ativos inespecíficos e passivos. A maior parte destes agentes proporcionam um *incremento ativo e não específico da resposta imune* dos indivíduos. Como exemplos, tem-se as interferonas e as indutoras de interferonas, as interleucinas, o bacilo de Calmette-Guérin (BCG) e seus derivados, *Propionibacterium acnes* (ou *Corynebacterium parvum*), *Staphylococcus aureus* COWAN I, a vacina bacteriana mista e o levamisol. Um *aumento ativo e específico da resposta imune* pode ser obtido com vacinas constituídas de antígenos tumorais; citam-se, como exemplo, as vacinas constituídas por células tumorais viáveis, inativadas, ou modificadas para aumentar a imunogenicidade. Como exemplos de terapia passiva para o tratamento de neoplasias, tem-se o uso de anticorpos monoclonais específicos, como os antilinfomas de cães ou de gatos

- **Imunossupressores**: em algumas situações, há interesse em induzir imunossupressão com finalidade terapêutica não só em determinados tipos de neoplasia, bem como para tratar doenças não neoplásicas, como é o caso de doenças autoimunes, reações de hipersensibilidade, e para diminuir a rejeição em transplantes. Os glicocorticoides, naturais ou sintéticos, proporcionam tanto efeito anti-inflamatório, como imunomodulador, atuando sobre as funções de linfócitos, monócitos, macrófagos e neutrófilos; têm sido usados para o tratamento de neoplasias linfoides dos animais domésticos.

A ciclosporina ou ciclosporina A consiste em um peptídio cíclico isolado dos fungos *Cylindrocarpon lucidum* e *Trichoderma polysporum*; inibe especificamente a geração de linfócitos T efetores sem afetar os T-supressores, bloqueando sua resposta à interleucina 1. Ao que tudo indica, não afeta os linfócitos B; entretanto, produz nefrotoxicidade, tendo ocasionado o desenvolvimento de linfomas B em seres humanos, o que constitui uma limitação para sua utilização como antineoplásico. Sua utilização em Medicina Veterinária tem sido restrita ao tratamento de doenças autoimunes.

A azatioprina é um derivativo imidazólico da 6-mercaptopurina, antagonista das purinas; interfere nas respostas linfocitárias a antígenos, sendo, entretanto, menos imunossupressiva do que a ciclofosfamida, com menos efeitos colaterais. Tem sido utilizada, também, principalmente para o controle de doenças autoimunes.

O Quadro 53.9 mostra sucintamente as características de imunoestimulantes e de imunossupressores usados como agentes antineoplásicos.

O Quadro 53.10 resume algumas sugestões de protocolos para o tratamento de neoplasias mais comuns dos animais domésticos.

PREVENÇÃO E QUIMIOPREVENÇÃO CONTRA O CÂNCER

Uma linha de conduta relativamente recente visa buscar a redução da incidência de câncer em uma população mediante redução dos fatores de risco e da prevenção, e por meio do diagnóstico e do tratamento especializado das lesões malignas em fases iniciais. Segundo alguns autores, há tipos de cânceres que podem ser controlados por uma estratégia ou por ambas. A maneira mais adequada de controlar o câncer em uma população seria por meio da prevenção. Para tanto, dever-se-ia eliminar o agente causal; entretanto, a causa do câncer, principalmente em animais, é desconhecida na maior parte dos casos. Constantemente está-se exposto a carcinógenos ambientais, como, por exemplo, praguicidas, herbicidas, resíduos industriais, poluentes do ar atmosférico de regiões urbanas, dentre outros. Substâncias mutagênicas podem inclusive ser constituintes naturais dos alimentos, ou ser artificialmente introduzidas, na forma de aditivos e contaminantes. Assim, a quimioprevenção do câncer, desde que realizada de forma constante e consciente, poderia representar um dos melhores protocolos antineoplásicos também para os animais domésticos. Deve-se ter como premissa, também, pensar em prevenção ou quimioprevenção do câncer naquelas raças de cães ou gatos predispostos à ocorrência de cânceres, ou naqueles animais oriundos de famílias de cães com predisposição a determinados tipos de neoplasias. Por exemplo, cães da raça Boxer são predispostos a desenvolver mastocitomas, linfomas e neoplasias do sistema nervoso central. Cães da raça Rotweiller, bem como Golden Retriever, apresentam predisposição ao desenvolvimento de osteossarcomas.

Muitos carcinógenos ambientais atuam mediante liberação de radicais livres de oxigênio; na verdade, a formação de espécies de oxigênio altamente reativas é uma consequência normal de várias reações bioquímicas, tanto de fontes endógenas, como exógenas, entre estas tabaco, solventes e poluentes orgânicos, anestésicos, praguicidas, componentes de plantas etc., aos quais os animais, principalmente os domesticados, também estão suscetíveis. Os alvos das reações dos radicais livres são as pontes insaturadas das membranas lipídicas; a peroxidação consequente resulta em perda da fluidez da membrana e de seus receptores, levando à morte celular. Além disto, os ácidos nucleicos podem, também, ser atingidos, levando a mutações potencialmente cancerígenas.

QUADRO 53.9 Características de alguns agentes imunomoduladores (imunoestimulantes e imunossupressores) utilizados como antineoplásicos em Medicina Veterinária.

Agente	Origem	Especificidade	Especialidades farmacêuticas	Indicações	Posologia
Imunoestimulantes					
Interferona e indutores de interferona	Células animais: α-interferona, em leucócitos e macrófagos; β-interferona, em fibroblastos e células mesenquimais; γ-interferona, em células linfoides	Inibem ou promovem proteínas; induzem receptores para IgG1 e Fc em monócitos e macrófagos Estimulam macrófagos Estimulam células NK	Intron-A® – α-interferona: injetável, uso SC, IV ou intralesional Inter-IF®: pomada, colírio e nasal	Aumento da sobrevida de felinos portadores do vírus da leucemia felina (FeLV) (α-interferona)	α-interferona: 20 unidades/kg, VO
Interleucinas	Células animais: linfócitos, macrófagos e monócitos	Mitógeno para timócitos Estimulação da resposta de fase aguda Estimulação da proliferação e ativação de linfócitos T, B, ativação de macrófagos e células NK		Em cães, ainda em estudo	Vários esquemas de adminitração, inclusive interleucinas combinadas com TNF (*tumor necrosis factor*)
BCG e derivados	Origem microbiana: cepa viva atenuada de *Mycobacterium bovis*	Ativação de células B e T, que liberam linfocinas e recrutam macrófagos, resultando em reação granulomatosa A reação inflamatória pode causar a lise não específica das células tumorais		Como adjuvante na terapia de neoplasias mamárias de cadelas, tumor venéreo transmissível, carcinoma epidermoide ocular em bovinos e sarcoide equino	
Propionibacterium acnes (*Corynebacterium parvum*)	Origem microbiana: utilizadas suspensões de bactérias mortas	Aumento da produção de linfócitos T e B, aumentando a imunidade mediada por células, facilitando a função de macrófagos e de células NK		Carcinomas mamários; melanomas, principalmente da cavidade bucal (pouca eficácia)	15 µg/kg, 2 vezes por semana, durante 2 a 3 semanas
Levamisol	Sintético	Afeta todas as fases da resposta imune, por interferir com o metabolismo dos	Ascaridil®	Neoplasias mamárias; carcinoma intranasal	2 a 15 mg/kg/dia, VO ou parenteral

		nucleotídeos cíclicos			
Imunossupressores					
Glicocorticoides	Naturais (origem celular) ou sintéticos. Os mais usados são prednisona, prednisolona, triancinolona, dexametasona e betametasona	Efeitos sobre linfócitos, causando principalmente linfopenia e inibição ds funções dos linfócitos T e B; efeitos sobre monócitos, macrófagos, neutrófilos	Vários nomes comerciais e laboratórios. Por exemplo, Decadron®, Dexametasona®, Prednisona® etc.	Neoplasias linfoides; mastocitoma	Doses variáveis, dependendo de cada caso

IV: via intravenosa; SC: via subcutânea; VO: via oral; NK: *natural killer*.

QUADRO 53.10 Protocolos sugeridos para o tratamento de algumas neoplasias mais comuns em Medicina Veterinária.

Tipo de neoplasia	Protocolos de tratamento
Leucemia linfoide aguda	Vincristina – 0,5 mg/m^2 IV, 1 vez/semana Prednisolona – 10 mg/m^2, VO, 2 vezes/dia
Leucemia linfoide crônica	Clorambucil – 2 a 5 mg/m^2, VO Prednisolona – 10 mg/m^2, VO, 2 vezes/dia Vincristina – 0,5 mg/m^2
Linfomas	Vincristina – 0,75 mg/m^2, IV, 1 vez semana, durante 4 semanas, e depois a cada 3 semanas Ciclofosfamida – 250 mg/m^2, VO ou IV, a cada 3 semanas Prednisolona – 40 mg/m2, VO, 1 vez/dia, reduzindo a cada semana
Mastocitoma	A terapia deve ser baseada principalmente na excisão cirúrgica. Se a doença estiver em grau II ou disseminada, instituir quimioterapia com prednisona 40 mg/m2; ou lomustina 90 mg/m2 a cada 3 semanas; ou vimblastina 2 mg/m2/semana por 4 semanas e depois a cada 2 semanas associada a prednisona 40 mg/m2 por 1 semana e depois reduzindo a cada semana
Mieloma múltiplo	Prednisolona – 10 mg/m^2, VO Melfalan – 1,5 mg m^2, VO, a cada 3 dias (vincristina e doxorrubicina também podem ser usadas)
Tumor venéreo transmissível	Vincristina – 0,75 mg/m^2, IV, semanalmente (até 6 a 8 semanas) Doxorrubicina 30 mg/m^2 nos casos resistentes à vincristina

IV: via intravenosa; VO: via oral.

Os organismos dos animais e do homem apresentam fatores antioxidantes, tais como a enzima superóxido-dismutase, a glutationa peroxidase, a DT diaforase e as glutationa-transferases. Como estes mecanismos podem não ser totalmente eficientes, porções de DNA podem ser oxidadas. O DNA lesado pode ser reparado por enzimas, como a glicosilase. Entretanto, relata-se que as lesões oxidativas do DNA e as mutações acumulam-se com o passar do tempo, levando ao envelhecimento e, potencialmente, ao câncer.

Entende-se por quimioprevenção do câncer o meio de controle desta doença no qual ela é prevenida por meio da administração de um ou vários compostos químicos. Ou ainda, quimioprevenção é o ato de se administrar um agente (seja ele uma vitamina, um hormônio ou outra substância) com o propósito de prevenir o câncer ou as lesões pré-neoplásicas, ou reverter as condições pré-malignas. Trata-se de prática corrente em seres humanos, principalmente por intermédio de grandes estudos epidemiológicos, porém aplicada só recentemente em Medicina Veterinária.

Mais de 600 agentes quimiopreventivos em potencial, tanto naturais como sintéticos, foram identificados. O agente quimiopreventivo ideal deve apresentar as seguintes qualidades: não ser tóxico; ser altamente eficaz; poder ser administrado por via oral; ter seu mecanismo de ação conhecido; e ter baixo custo. Até o momento, nenhum agente quimiopreventivo apresenta todas essas qualidades.

Diversos componentes de alimentos podem ser considerados antineoplásicos. Na literatura encontram-se relações de componentes da dieta que podem conter substâncias com atividade quimiopreventiva do câncer. Assim, destacam-se cenoura, gengibre, chá-verde, repolho, brócolis, a cúrcuma, uvas, mel, pimenta, alho, açafrão, soja e tomates. Alguns autores sugerem a classificação dos agentes quimiopreventivos encontrados nos alimentos em agentes bloqueadores do câncer e agentes supressores do câncer. Os primeiros são aqueles que evitam a conversão de pró-carcinógenos em carcinógenos; os segundos modulam as fases de iniciação, promoção e progressão da carcinogênese. Vários microelementos podem ser incorporados às enzimas antioxidantes, cuja escassez pode reduzir as defesas orgânicas contra os radicais livres; são eles o zinco, o cobre, o manganês, o selênio e outros (ver o *Capítulo 60*).

Baek *et al.* (2009) descrevem os agentes quimiopreventivos com potencial para prevenir neoplasias de cães. Destacam os anti-inflamatórios não esteroidais, os ligantes de PPAR γ, ou receptores gama-ativados por proliferadores de peroxissomos, e os componentes dietários como fitoquímicos, dentre eles o resveratrol, os compostos indólicos, a genisteína, o gingerol, além da vitamina D.

Recentemente, medidas preventivas vêm sendo introduzidas na prática da Oncologia Veterinária no Brasil, como, por exemplo, as campanhas de prevenção do câncer de mama em cadelas (o chamado “Outubro Rosa”, por ser realizada no mês de outubro), da mesma forma que é feito para os seres humanos, com o objetivo de compartilhar informações sobre o câncer de mama e promover a conscientização sobre a importância da detecção precoce da doença. Durante estas campanhas os médicos-veterinários e estudantes examinam os cães quanto às formações nodulares mamárias, e, se necessário, o animal é encaminhado para o tratamento. Os proprietários dos cães aprendem também a executar a palpação para detectar possíveis formações mamárias em seus cães. Tais procedimentos, talvez únicos no mundo, têm trazido benefícios aos cães portadores de neoplasias mamárias.

Finalmente, deve-se salientar que as condições para a manutenção do bem-estar dos animais com neoplasias são fundamentais, evitando-se que a eutanásia seja a única alternativa que o clínico possa propor aos proprietários.

BIBLIOGRAFIA

Amber, E.I.; Henderson, R.A.; Adeyanju, J.B.; Gyang, E.O. Single-drug chemotherapy of canine transmissible venereal tumor with cyclophosphamide, methotrexate ou vincristine. *J Vet Int Med.*, v. 4, n. 3, p. 144-147, 1990.

Ames, B.N. Dietary carcinogens and anticarcinogens. Science 221: 1256-63, 1983.

Ames, B.N.; Shigenaga, M.K.; Hagen, T.M. Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci.*, v. 90, p. 7915-22, 1993.

Baek S.; Mcentee M.; Legendre, A. Cancer chemopreventive compounds and canine cancer. *Vet Pathol.*, 2009. [Epub ahead of print].

Barros V.T.M.; Repetti, C.S.F. Quimioterapia metronômica em cães: revisão de literatura Metronomic chemotherapy in dogs: a review. Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias, *RPCV*, v. 110, n. 593-594, p. 49-53, 2015.

Bendich, A.; Olson, J.A. Biological actions of carotenoids. *FASEB J.*, v. 3, p. 1927-32, 1989.

Beremblum, I. The nature of tumor growth. In: Florey, L. *General pathology*. 4. ed. Philadelphia: W.B. Sauders; 1970, p. 655.

Biller, B. Metronomic chemotherapy in veterinary patients with câncer: rethinking the targets and strategies of chemotherapy.

Veterinary Clinics Small Animal Practice, v. 44, p. 817-829, 2014.

Blood, D.C.; Studdert, V.P. Baillière's comprehensive veterinary dictionary. London: Baillière Tindall; 1990, 1123 p.

Browder, T.; Butterfield, C.E.; Kräling, B.M. *et al*. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res.*, v. 60, p. 1878-86, 2000.

Carter, P. Improving the efficacy of antibody-based cancer therapies. *Nature Reviews Cancer*, v. 1, p. 118-129, 2001.

Carter, S.K. Principles of cancer chemotherapy. In: Theilen, G.H.; Madewell, B.R. (ed) *Veterinary cancer medicine*. 2. ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1987, p. 167-182.

Chon, E.; Mccartan, L.; Kubicek, L.N.; Vail, D.M. Safety evaluation of combination toceranib phosphate (Palladia) and piroxicam in tumour-bearing dogs (excluding mst cell tumours): a phase I dose-finding study. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 10, n. 3, p. 194-205, 2011.

Chun, R.; Garret, L.; Macewen, E.G. Cancer chemotherapy. In: Withrow, S.J; MACEWEN, E.G. *Small animal clinical oncology*, 3. ed. W.B. Saunders Company; 2001. p. 92-118.

Costa, A.; Santoro, G.; Assimakopoulos, G. Cancer chemoprevention. *Rev Oncol.*, v. 3, n. 2, p. 657-63, 1990.

Cotran, R.S.; Kumar, V.; Robbins, S.L. Neoplasia. In: Pathologic basis of disease. 4. ed. Philadelphia: W.B. Sauders; 1989. p. 266-71.

Dagli, M.L.Z. Aspectos morfológicos dos fígados de ratos tratados com betacaroteno ou vitamina A e submetidos ao modelo do "hepatócito resistente" de carcinogênese. Tese de Doutoramento. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – USP; 1994.

Delisle, F.; Devauchelle, P. Therapeutique anticancéreuse: la décision thérapeutique. *Réc Méd Vét.*, v. 166, n. 11, p. 995-997, 1990.

De Vita Jr, V.T.; Hellman, S.; Rosenberg, S.A. Câncer: principles and practice of oncology, 7. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. P. 332-422.

Doll, R. An overview of the epidemiologic evidence linking diet and cancer. *Proc Nutr Soc.*, v. 49, p. 119-31, 1990.

Doll, R.; Peto, R. The causes of cancer: quantitative estimates ou avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst.*, v. 66, p. 1191-309, 1981.

Dorn, C.R.; Priester, W.A. Epidemiology. In: Theilen, G.H.; Madewell, B.R.(ed) *Veterinary cancer medicine*. 2. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987, p. 27.

Druker, B.J.; Lydon, N.B. Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *Journal of Clinical Investigation*, v. 105, n. 1, p. 3-7, 2000.

Dumas, F.; Delisle, F. Antineoplastic chemotherapy of dogs and cats. 3. Therapeutic protocols. *Point Vét.*, v. 19, n. 110, p. 673-680, 1987.

Dutra, A.P.; Granja, N.V.M; Schimitt, F.C.; Cassali, G.D. c-erbB-2 expression and nuclear pleomorphism in canine mammary tumors. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.*, v. 37, n. 11, p. 1673-1681, 2004.

Evans, H.J. Molecular genetic aspects of human cancers: the 1993 Frank Rose Lecture. *Brit J Cancer*, v. 68, p. 1051-1060, 1993.

Fan, T.M.; Kitchell, B.E.; Dhaliwal, R.S.; Jones, P.D.; Hintermeister, J.G.; Paria, B.C. Hematological toxicity and therapeutic efficacy of lomustine in 20 tumor-bearing cats: critical assessment of a practical dosing regimen. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 38, p. 357-363, 2002.

Ferreira H.E.B, Queiroga, F.L.PG. Quimioterapia metronómica. Dissertação de mestrado, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, 65 p., 2012.

Gerster, H. Anticarcinogenic effect of common carotenoids. *Int J Vit Nutr Res.*, v. 63, p. 93-121, 1993.

Goldie, J.H.; Coldman, A.J. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep.*, v. 63, p. 1727-1733, 1979.

Gough A.; Thomas A. Predisposições a doenças de acordo com as diferentes raças de cães e gatos. Roca, São Paulo, 2006, 233 p.

Hahn, K.A.; Ogilvie, G.; Rusk, T.; Devauchelle, P.; Leblanc, A.; Legendre, A. *et al*. Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *J Vet Intern Med.*, v. 22, n. 6, p. 1301-9, 2008.

Hammer, A.S.; Couto, C.G. Adjuvant chemotherapy for sarcomas and carcinomas. *Vet Clin North Am.*, v. 20, n. 4, p. 1015-1036, 1990.

Hammer, A.S.; Couto, C.G. Diagnosing and treating canine hemangiosarcoma. *Vet Med.*, v. 31, p. 188-201, 1992.

Hanahan, D.; Bergers, G.; Bergslaand, E. Less is more, regularly: metronimic dose of cytotoxic drugs can target tumor

angiogenesis in mice. *The Jornal of Clinical Investigation*, v. 105, n. 8, p. 1045-1047, 2000.

Hanahan, D.; Weinberg, R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, v. 4, n. 144, p. 646-74, 2011. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.

Hanahan, D.; Weinberg, R.A. The hallmarks of cancer. *Cell*, v. 100, n. 1, p. 57-70, 2000.

Hayes, A.A Immunothérapie et thérapeutique biologique des cancers. *Réc Méd Vét*., v. 166, p. 1031-1034, 1990.

Helfand, S.C. Principles and applications of chemotherapy. *Vet Clin North Am Small An Pract.*, v. 20, n. 4, p. 987-1013, 1990.

Ito, D.; Brewer, S.; Modiano, J.F.; Beall, M.J. Development of a novel anticanine CD20 monoclonal antibody with diagnostic and therapeutic potential. *Leukemia & Lymphoma*, v. 56, n. 1, p. 219-225, 2015.

Jacobs, R.; Lumsden, J.; Vernau, W. Canine Practice reference values. In: *Current Veterinary Therapy XI: Small Animal Practice.* Edited by Kirk and Bonagura. Philadelphia: W.B. Saunders; 1992.

Jeglum, K.A.; Whereat, A.; Young, K. Chemotherapy of lymphoma in 75 cats. *JAVMA*, v. 190, n. 2, p. 174-178, 1987.

Jubala, C.M.; Wojieszyn, J.W.; V Alli, V.E.; Getzy, D.M.; Fosmire, S.P.; Coffey, D. *et al*. CD20 expression in normal canine B cells and in canine non-Hodgkin lymphoma. *Veterinary Pathology*, v. 42, n. 4, p. 468-476, 2004.

Khanna, C.; Rosenberg, M.; Vail, D.M. A review of paclitaxel and novel formulation including those suitable for use in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 29, p. 1006-1012, 2015.

Kimura, K.C.; Gárate, A.P.; Dagli, M.L.Z. Retrospective study of neoplasms in domestic animals: a survey the Service of Animal Pathology, Department of Pathology, School of Veterinary Medicine and Animal Science, Southeast Brazil. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, v. 5, p. 60-69, 2012.

Kimura, K. C.; Carneiro, C. S.; Domenico, R. M.; Dias, R. A.; Pereira, J.; Matera, J. M. *et al*. Cartography of neoplasms in dogs from different regions of the city of São Paulo, SP, Brazil: a survey (2002-2003) of data from the Veterinary Hospital of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of the University of São Paulo, Brazil. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science* (Impresso), v. 52, p. 257-265, 2015.

Kitchell, R.B.; Brown, D.M.; Luck, E.E.; Woods, L.L.; Orenberg, E.K.; Bloch, D.A. Intralesional implant for treatment of primary oral malignant melanoma in dogs. *JAVMA*, v. 204, n. 2, p. 229-236, 1994.

Klement, G.; Baruchel, S.; Rak, J. *et al*. Continuous low-dose therapy with vinblastine and vegf receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest*., v. 105, p. R15-24, 2000.

Kosarek, C.E.; Kisseberth, W.C.; Gallant, S. *et al*. Clinical evaluation of gemcitabine in dogs with spontaneously occurring malignancies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 19, p. 81-86, 2005.

Krinsky, N.I. Carotenoids and cancer in animal models. *J Nutrition*, v. 119, p. 123-6, 1989.

Krinsky, N.I. Micronutrients and their influence on mutagenicity and malignant transformation. *Ann NY Acad Sci*., v. 686, p. 224-42, 1993.

Lage, H. ABC transporters: implications on drug resistance from micorganisms to human cancer. *International Journal of Antimicrobial Agents*., v. 22, n. 3, p. 188-199, 2003.

London, C.A. Tyrosine kinase inhibitors in veterinary medicine. *Topics in Companion Animal Medicine*, v. 24, n. 3, p. 106-112, 2009.

Lucas, S.R.R.; Coelho, B.M.P.; Marquezi, M.L.; Franchini, M.L.; Miyashiro, S.I.; Pozzi, D.H.B. Carmustine, vincristine and prednisone in the treatment of canine lymphosarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc.*, v. 40, p. 292-299, 2004.

MacEwen, E.G. Biologic response modifiers: the future of cancer therapy? *Vet Clin North Am-Small An Pract.*, v. 20, n. 4, p. 1055-1073, 1990.

MacEwen, E.G.; Rosenthal, R. Approach to treatment of cancer patients. In: Ettinger, S.J. (ed). Textbook of veterinary internal medicine. v. 1. 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1989. p. 534-535.

Machlin, L.J.; Bendich, A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J.*, v. 1, p. 441-5, 1987.

Magnol, J.P. Tumeurs cutanées du chien et du chat. *Rec Med Vet*., v. 166, n. 11, p. 1061-1074, 1990.

Marech, I.; Patruno, R.; Zizzo, N.; Gadaleta, C.; Introna, M.; Zito, A.F *et al*. Masitinib (AB1010), from canine tumor model to human clinical development: Where we are? *Critical reviews in Oncology/Hematology*, v. 91, p. 98-111, 2014.

Mathews-Roth, M.M. Carotenoids and cancer prevention – experimental and epidemiologic studies. *Pure Appl Chem*., v. 57, p. 717, 1985.

Mealey, K.L.; Northrup, N.C.; Bentjen, S.A. Increased toxicity of P-glycoprotein substrate chemotherapeutic agents in a dog with the MDR1 deletion mutation associated with ivermectin sensitivity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 223, n. 10, p. 1453-1455, 2003.

Miyashiro, S.I. Avaliação da mielotoxicidade induzida pela carmustina (BCNU) em cães. Dissertação de Mestrado. *Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia-USP*. São Paulo, 2001.

Moore, A.S. Recent advances in chemotherapy for nonlymphoid malignant neoplasms. *Comp Cont Educ Pract Vet.*, v. 15, n. 8, p. 1039-1050, 1993.

Moore, A.S.; London, C.A.; Wood, C.A. Williams, L.E.; Cotter, S.M.; L'Heureux, D.A. *et al*. Lomustine (CCNU) for the treatment of resistant lymphoma in dogs. *J Vet Inter Med.*, v. 13, p. 395-398, 1999.

Morse, M.A.; Stoner, G.D. Cancer chemoprevention: principles and prospects. *Carcinogenesis*, v. 14, n. 9, p. 1737-46, 1993.

Ogilvie, G.K.; Moore, A.S. Feline oncology. *Trenton, Veterinary Learning System;* 2001. 62-76.

Ogilvie, G.K.; Vail, D.M. Nutrition and cancer: recent developments. *Vet Clin North Am.*, v. 20, n. 4, p. 969-985, 1990.

Onuma, M.; Yasutomi, Y.; Yamamoto, M. Chemotherapy and immunotherapy of bovine leukosis. *Vet Immunol and Immunopathol.*, v. 22, p. 245-254, 1989.

Owen, L.N. Cancer chemotherapy. *Vet Rec.*, v. 118, p. 364-366, 1986.

Owen, L.N. Identifying and treating cancer in geriatric dogs. *Vet Med.*, v. 86, p. 55-66, 1991.

Poirier, V.J.; Hershey, A.E.; Burgess, K.E.; Phillips, B.; Turek, M.M. *et al*. Vail efficacy and toxicity of paclitaxel (Taxol) for the treatment of canine malignant tumors. *J Vet Intern Med.*, v. 18, p. 219-222, 2004.

Price, G.S.; Frazier, D.L. Use of body surface area (BSA)-based dosages to calculate chemotherapeutic drug dose in dogs: I Potential problems with current BSA formulae. *J Vet Intern Med.*, v. 12, p. 267-271, 1998.

Price, G.S.; Page, R.L.; Fischer, B.M.; Levine, J.F.; Gerig, T.M. Efficacy and toxicity of doxorubicin/cyclophosphamide maintenance therapy in dogs with multicentric lymphosarcoma. *J Vet Int Med.*, v. 5, n. 5, p. 259-262, 1991.

Rassnick, K.M.; Gieger, T.L.; Williams, L.E.; Ruslanderdm, Northrup, N.C *et al*. Phase I evaluation of CCNU (lomustine) in tumor-bearing cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 15, p. 196-199, 2001.

Read, H.M. Clinical applications of chemotherapy in small animal practice. *Vet Ann.*, v. 32, p. 61-74, 1992.

Rezende, B.C.G. Estudo da resistência a múltiplas drogas no linfoma canino. Universidade de São Paulo. Dissertação de Mestrado. 121 f. 2005.

Rosenthal, R.C. The impact of pharmacokinetcs on cancer chemotherapy. *Vet Clin North Am.*, v. 18, n. 6, p. 1133-1139, 1988.

Rosenthal, R.C.; Mac Ewen, R.C. Treatment of lymphoma in dogs. *JAVMA*, v. 196, n. 5, p. 774-781, 1990.

Saltz, E.; Gadelha, M.I.P, A caminho da prevençãp primária. *Ciência Hoje*, v. 14, p. 80 (Encarte), 1992.

Scharovsky O.G.; Mainetti, L.E.; Rozados, V.R. Metronomic chemotherapy: changing the paradigm that more is better. *Current Oncology*, v. 16, n. 2, p. 7-15, 2009.

Sirica, A.E. (ed) The pathobiology of neoplasia. New York: Plenum Press; 1989, 583 p.

Sporn MB, Suh N. Chemoprevention: an essential approach to controlling cancer. *Nat Rev Cancer*, v. 2, n. 7, p. 537-43, 2002.

Tedardi, M.V.; Veneziano, D.B.; Kimura, K.C.; Pedra-Mendonça, P.; Biondi, L.R.; Grandi, F *et al*. Sao Paulo Animal Cancer Registry, the first in Latin America. *Vet Comp Oncol.*, v. 13, n. 2, p. 154-5, 2015. doi: 10.1111/vco.12133.

Theilen, G.H.; Madewell, B.R.(ed) Veterinary cancer medicine. 2. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987, 676 p.

Tizard, I. Resistance to tumors. In: – Veterinary immunology- an introduction. 4. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1992. p. 186-198.

Winston, J.; Craft, D.M.; Scase, T.J.; Bergman, P.J. Immunohistochemical detection of Her-2/neu expression in spontaneous feline mammary tumors. *Veterinary and comparative Oncology*, v. 3, n. 1, p. 8-15, 2005.

World Health Organization (WHO). TNM. Classification of tumours in domestic animals. Geneva: World Health Organization, 1980.

Yancey, M. F., Merritt, D. A., Lesman, S. P., Boucher, J. F., Michels, G. M. Pharmacokinetic properties of toceranib phosphate (Palladia, SU11654), a novel tyrosine kinase inhibitor, in laboratory dogs and dogs with mast cell tumors. *J Vet Pharmacol Therap.*, v. 33, p. 162-171.

1O termo quimioterapia aqui empregado refere-se a substâncias químicas (medicamentos) usadas no tratamento das neoplasias, embora este tenha sido inicialmente usado para agentes anti-infecciosos.

54

Agentes Imunoestimulantes e Imunossupressores

Isis Machado Hueza | Célia Aparecida Paulino

INTRODUÇÃO

Na clínica veterinária, à semelhança do que ocorre na Medicina Humana, várias são as situações em que a modulação farmacológica do sistema imune do animal, tanto no sentido de induzir uma imunossupressão como de promover a estimulação deste sistema, é de grande valor terapêutico para o sucesso da cura, bem como para a melhor qualidade de vida do animal.

Os avanços na metodologia diagnóstica de vários distúrbios imunes, aliados ao aumento da longevidade dos animais de companhia e, consequentemente, maiores ocorrências de neoplasias, fizeram com que o uso de agentes imunossupressores e imunoestimulantes, anteriormente pouco utilizados na Medicina Veterinária, se tornasse mais comum na terapêutica.

As reações de hipersensibilidade são as principais ocorrências na clínica de pequenos animais, em que o uso de imunossupressores é de grande valia terapêutica. Atualmente, é cada vez mais frequente o diagnóstico de doenças autoimunes nos animais de companhia, sendo o uso destas substâncias imprescindível para a melhor qualidade de vida do animal acometido, já que a cura destas doenças, por mais estudadas que sejam, ainda está muito longe de ser alcançada.

O uso de substâncias imunoestimulantes é ainda muito controverso, até mesmo na Medicina Humana, mas vale salientar que várias são as linhas de pesquisa que investigam as formas de modular o sistema imune, tanto para tratar pacientes imunossuprimidos (como aqueles portadores de imunodeficiências, tanto congênitas quanto adquiridas), como, especialmente, para tratar pacientes portadores de neoplasias, haja vista que o sistema imune é capaz de reconhecer e destruir células neoplásicas em desenvolvimento. Contudo, múltiplos são os mecanismos de escape que estas células possuem para “driblar” este sistema; neste sentido, o uso de medicamentos imunoestimulantes tem como estratégia aumentar a atividade das células imunes para que estas possam desempenhar sua ação efetora contra células neoplásicas.

Ainda, os transplantes de órgãos em animais de companhia, principalmente os gatos, têm sido uma realidade na Medicina Veterinária e, portanto, é necessário ao clínico o conhecimento dos mecanismos de ação de medicamentos utilizados para evitar a rejeição de transplantes e as associações existentes, que evitam a supressão demasiada do sistema imunológico.

Para o melhor entendimento dos mecanismos pelos quais medicamentos imunossupressores e imunoestimulantes promovem sua ação, será necessário fazer um breve resumo do sistema imune e seus componentes celulares e moleculares.

SISTEMA IMUNE

O sistema imune tem como função principal proteger o organismo animal contra a invasão de microrganismos e outros antígenos exógenos e também a de reconhecer e destruir células neoplásicas em desenvolvimento por meio de respostas efetoras celulares ou humorais finamente orquestradas por diferentes mediadores químicos.

Para o perfeito funcionamento deste sistema, existem duas formas distintas de resposta imune que, apesar de possuírem características diferentes, estão intimamente relacionadas. A primeira delas é a **resposta imune (ou imunidade) inata ou inespecífica** que, quando ativada, promove resposta efetora contra determinado patógeno de forma sempre idêntica (por isso a denominação de inespecífica). Já a segunda resposta imune, denominada **resposta imune (ou imunidade) adquirida ou adaptativa**, é caracterizada pelo desenvolvimento da memória imunológica frente a um desafio imune, ou seja, em um segundo contato com o antígeno, o sistema imune adquirido responde de forma mais rápida, específica e eficiente, pois "aprendeu" com o primeiro contato.

Imunidade inata ou inespecífica

Além das células constituintes da resposta imune inata, como macrófagos e neutrófilos, e das substâncias por elas produzidas com o objetivo de destruir patógenos, o sistema imune inato também é constituído por barreiras físicas que impedem a entrada e a adesão de microrganismos invasores, como a pele, o muco produzido em alguns epitélios (mucosas), o trato ciliado presente no sistema respiratório, e algumas barreiras químicas, como o ácido clorídrico estomacal, a lisozima lacrimal, as proteínas do sistema complemento e outras tantas substâncias produzidas por células não pertencentes diretamente ao sistema imunológico.

Os componentes celulares do sistema imune inato são originários de linhagens celulares totipotentes distintas, sendo as principais células originárias do sistema mieloide, tais como os basófilos, os eosinófilos, os neutrófilos (polimorfonucleares, PMN) e os monócitos/macrófagos. Apesar de ser originário da linhagem linfoide, o linfócito *natural killer* (NK), que não compartilha de características semelhantes àquelas dos linfócitos B e T, atua principalmente sobre células tumorais e células infectadas por partículas virais de forma inespecífica, não adquirindo memória em um segundo desafio pelo mesmo antígeno.

Quando ocorre uma lesão tecidual ou existe a presença de um patógeno no interstício, substâncias liberadas pelas células lesionadas, ou pelo próprio patógeno, promovem alterações nas células endoteliais das vênulas regionais ao foco lesional, fazendo com que vários eventos vasculares ocorram, inclusive a expressão de moléculas na superfície do endotélio. Estas moléculas permitem que as células PMN na circulação consigam "parar", ativar-se e atravessar o endotélio em direção à lesão. Uma vez no interstício, estas células têm como função fagocitar os patógenos presentes.

Quando as células PMN não são capazes de debelar a presença do patógeno, os monócitos saem da circulação sanguínea, diferenciando-se nos tecidos em macrófagos que apresentam capacidade fagocítica muito maior que a dos PMN, e ainda liberam citocinas denominadas pró-inflamatórias, como interleucina 1 (IL-1), e o fator de crescimento tumoral alfa (TNF-α – *alpha tumor necrosis factor*), que atuam de forma parácrina e autócrina, com o objetivo de aumentar a atividade efetora destas células. Estes macrófagos e, principalmente, as células dendríticas podem, ainda, levar às células do sistema imune adquirido (ou adaptativo) epítopos da partícula antigênica (patógeno) ligados ao MHC-II (*class II major histocompatibility complex*) para serem apresentados aos componentes linfoides deste sistema e, por isso, são denominados de células apresentadoras de antígeno ou APC (*antigen-presenting cells*). Assim, a resposta imune inata funciona como mediadora na ativação da resposta imune adquirida.

Vale lembrar, ainda, que existem proteínas de suma importância para a defesa do organismo. O sistema complemento é constituído por cerca de 30 proteínas que são ativadas em cascata, ou seja, a ativação do primeiro componente dispara a ativação dos componentes subsequentes, à semelhança da cascata de coagulação sanguínea. O sistema complemento pode ser ativado de duas maneiras: pela via clássica e pela via alternativa de ativação. A primeira é mediada por anticorpos já ligados aos microrganismos invasores; na via alternativa, apenas a presença do antígeno promove a ativação do sistema. Ambas as vias, no entanto, levarão à polimerização dos componentes finais da cascata na parede bacteriana do microrganismo invasor, permitindo a perfuração da membrana celular deste patógeno e a subsequente morte do microrganismo.

Imunidade adquirida ou adaptativa

Didaticamente, pode-se dizer que o sistema imune adquirido é ativado quando os componentes da resposta imune inata não foram suficientes para destruir ou isolar o antígeno invasor. Esta ativação, no entanto, pode ocorrer de forma concomitante.

As duas principais características da imunidade adquirida são: a especificidade pelo antígeno invasor e a memória imunológica, ou seja, a resposta adquirida será muito mais rápida, específica e eficaz contra um determinado antígeno, caso este já tenha sido exposto anteriormente a este sistema.

Os linfócitos são as principais células do sistema imune adquirido (excetuando-se os linfócitos NK). Cerca de 70% dos linfócitos circulantes no sangue são denominados linfócitos T; estas células são, ainda, subdivididas de acordo com algumas moléculas de superfície que expõem em sua membrana, denominadas grupamento de diferenciação (*cluster of differentiation*, CD). Assim, todos os linfócitos T apresentam em sua superfície o CD3 e apresentam, ainda, outras moléculas específicas que permitem separá-los em dois subtipos de linfócitos T, ou seja, a molécula CD4, encontrada nos linfócitos T auxiliares, ou T *helper* (Th), e a molécula CD8 para os linfócitos denominados T citotóxicos ($CD8^+$). Os linfócitos T *helper* ($CD4^+$) ainda podem ser diferenciados em Th1 e Th2, de acordo com o repertório de citocinas que produzem quando ativados. Neste sentido, os Th1 produzem principalmente as citocinas IL-2, interferona gama (IFN-γ) e fator de necrose tumoral β (TNF-β – *beta tumor necrosis factor*), responsáveis por ativar e amplificar a resposta imune celular. Já os Th2 produzem principalmente as citocinas IL-4, IL-5 e IL-10, responsáveis pela ativação da resposta imune humoral.

Os linfócitos B perfazem de 10 a 20% dos linfócitos circulantes e apresentam em sua superfície, além do CD20, receptores antigênicos denominados de receptores de células B (*B cell receptors*, BCR), que nada mais são do que as próprias imunoglobulinas de superfície. Estas células, quando ativadas, proliferam-se e diferenciam-se em células produtoras de anticorpos, os denominados plasmócitos.

O reconhecimento antigênico ocorre, normalmente, por meio de células especializadas nesta função, que são as APC, tanto os macrófagos quanto as células dendríticas, lembrando que os linfócitos B também apresentam a capacidade de processar partículas antigênicas solúveis e de apresentar os peptídios destas partículas ligadas ao contexto do MHC-II a linfócitos, principalmente o linfócito Th, que montará, assim, a resposta celular ou a humoral. Entretanto, não são apenas as APC que podem apresentar antígenos aos linfócitos. Todas as células nucleadas têm em sua membrana plasmática o MHC-I. Quando uma partícula viral ou uma mutação gênica induz a síntese de proteínas não próprias, estas passam a ser ligadas ao MHC-I, permitindo que o sistema imune, especificamente, os linfócitos T $CD8^+$, reconheça esta célula como portadora de uma infecção viral ou câncer; são estas células as responsáveis por promover a denominada vigilância imunológica (*immunosurveillance*, em inglês).

Reações de hipersensibilidade ou reações alérgicas

As reações de hipersensibilidade são classificadas como reações dos tipos I, II, III e IV, porém todas elas necessitam de uma exposição prévia ao antígeno (sensibilização) para que, somente em uma segunda exposição ao mesmo antígeno, ocorram tais reações alérgicas.

Reações de hipersensibilidade do tipo I

Após a fase de sensibilização a um determinado antígeno (que pode ocorrer por contato com pele, mucosas, ou mesmo por via intradérmica), os epítopos destes antígenos são apresentados por APC aos linfócitos Th2, que passam a produzir as citocinas IL-4 e IL-5; estas, por sua vez, estimulam linfócitos B a se diferenciarem em plasmócitos produtores de imunoglobulinas E (IgE) específicas para aqueles epítopos apresentados. Uma vez na circulação, as IgE produzidas encontram receptores em mastócitos e basófilos e aí se ligam. Quando ocorre uma segunda exposição do indivíduo a este mesmo antígeno, ele se liga às IgE presentes na superfície dos mastócitos e basófilos, promovendo a degranulação destas células com consequente liberação de mediadores inflamatórios, tais como as aminas vasoativas (histamina e serotonina) e agentes quimiotáticos; são também liberados ou produzidos mediadores secundários, como leucotrienos, prostaglandinas e citocinas. Todos estes agentes têm potente ação farmacológica sobre diferentes sistemas orgânicos, levando o indivíduo a desenvolver uma anafilaxia local ou, em casos mais graves, um choque anafilático sistêmico.

Reações de hipersensibilidade do tipo II

Esta reação é mediada pelas imunoglobulinas (Ig) dos tipos IgM ou IgG, que se ligam a epítopos presentes na superfície das células, os quais podem ser intrínsecos às mesmas, por exemplo, quando ocorrem alterações conformacionais em moléculas proteicas induzidas por fármacos ou nas transfusões sanguíneas, ou, ainda, quando ocorre a ligação de moléculas exógenas de baixo peso molecular (haptenos). Um exemplo clássico de reações de hipersensibilidade tipo II é aquela mediada pelo hapteno penicilina, um antibiótico de baixo peso molecular, que pode se ligar às proteínas presentes nos eritrócitos, formando um novo complexo proteico; este complexo poderá ser reconhecido pelo sistema imune como não próprio e, desta forma, promover a destruição destas células, o que caracteriza a anemia hemolítica imunomediada.

Reações de hipersensibilidade do tipo III

Também são mediadas por IgM ou IgG, porém, neste caso, os antígenos não mais se ligam às proteínas de membranas celulares, mas aos antígenos solúveis na circulação, resultando na formação de imunocomplexos (antígenos-anticorpos). Estes complexos, ao se depositarem nos vasos sanguíneos, levam à ativação do sistema complemento e liberação dos componentes C3a e C5a, também conhecidos como anafilaxinas, que apresentam importante efeito quimiotático para neutrófilos, os quais, ao chegarem no local, são ativados e dão início a um processo inflamatório.

Reações de hipersensibilidade do tipo IV

Reação também conhecida como hipersensibilidade tardia ou DTH (*delayed-type hipersensitivity*); esta é a única reação alérgica mediada por células e não por anticorpos, especificamente por linfócitos T. Estas células, após uma sensibilização primária e um segundo contato, geralmente tópico, com o antígeno, promovem no local o desenvolvimento de um tumor resultante da liberação de IL-2 e IFN-γ e de infiltrado celular na derme e epiderme e, assim, ocorre lesão inflamatória deste tecido (dermatites de contato).

Autoimunidade

Uma das principais características do sistema imune é a de ser capaz de discriminar o que é próprio do organismo e o que não é. Todavia, em algumas situações ocorre falha na tolerância ao que é próprio e o sistema imunológico monta uma resposta de alto poder destrutivo contra o próprio organismo. Este fenômeno, já descrito por Ehrlich no início dos anos 1900, foi denominado por ele como *horror autotoxicus*, sendo hoje conhecido como doença autoimune.

O mecanismo pelo qual as células linfoides toleram epítopos próprios é intrínseco ao processo de maturação das linhagens linfoides. No timo, é feita a seleção de linfócitos T; na medula óssea, a seleção de linfócitos B.

No timo, linfócitos T imaturos (timócitos) que se ligam com alta afinidade a MHC próprios são induzidos à morte por apoptose, fenômeno este denominado seleção negativa. Enquanto isso, a seleção positiva está relacionada com as células que, por terem pouca reatividade com MHC próprios, isto é, por serem não reativas ao próprio, são liberadas para a circulação para povoarem órgãos linfoides secundários.

O mecanismo de seleção de linfócitos B autorreativos processa-se na medula óssea, quando estas células ainda imaturas começam a expressar os BCRs (IgM de membrana). Quando esta IgM de membrana reconhece autoantígenos, estas células são impedidas de prosseguir na sua diferenciação e experimentam um novo rearranjo da cadeia leve da molécula do BCR; assim, se não mais reconhecerem autoantígenos, serão liberadas para prosseguir na sua diferenciação e maturação. Quando maduras, estas células perdem a capacidade de rearranjar a molécula de BCR e, se ainda assim continuarem a reconhecer autoantígenos, serão induzidas à morte por apoptose.

Apesar de a seleção negativa de linfócitos autorreativos ser altamente eficaz (p. ex., cerca de 95% dos timócitos que chegam ao timo entram em apoptose por reconhecerem MHC próprios), algumas células conseguem escapar desta seleção negativa e povoar órgãos linfoides secundários. Nestes locais, diferentes mecanismos são deflagrados para que estas células não se ativem, isto é, para mantê-las em um estado de anergia, indução da morte apoptótica, ou, ainda, supressão da ativação destas células por linfócitos T regulatórios (Treg) que, por meio de citocinas, tais como IL-10 e fator de transformação do crescimento β (TGF-

β – *beta transforming growth factor*), promovem a supressão destas células autorreativas. Quanto aos linfócitos B, alguns mecanismos são semelhantes àqueles já citados, mas, estas células ainda têm como mecanismo de indução de tolerância o bloqueio da sua ativação e entrada nos folículos dos órgãos linfoides secundários, local onde ocorre a resposta imune destas células.

Tanto os animais quanto o ser humano apresentam alto potencial para desenvolver doenças autoimunes, seja por predisposição genética, seja por fatores exógenos. Estes fatores contribuem para que ocorram falhas no processo de seleção negativa ou no equilíbrio com que os organismos contam para manter as células autorreativas em seu estado de anergia, ou com atividade suprimida. Dentre estes fatores, que podem ser decorrentes de lesões teciduais, infecções bacterianas ou virais, citam-se os xenobióticos (compostos químicos estranhos ao organismo), que, na dependência do seu mecanismo de ação, podem promover a desestabilização do sistema imune e a autoimunidade.

Aspectos imunológicos das neoplasias

Várias são as evidências de que a presença de células neoplásicas no tecido tem caráter imunogênico. Na análise histológica de tecidos afetados é comum se observar um grande número de infiltrado de células mononucleares, compostas por linfócitos T, NK e também macrófagos. Outros indícios são: a ocorrência do aumento de volume dos linfonodos drenantes do local da neoformação, devido ao aumento na proliferação de linfócitos e maior índice de cânceres em indivíduos submetidos às terapias imunossupressoras prolongadas, uma vez que células imunes ditas vigilantes estão em menor número (transplantados e doentes autoimunes).

Em razão das frequentes mutações de seu DNA ou pela presença de vírus oncogênicos, as células neoplásicas passam a sintetizar proteínas alteradas, que anteriormente não eram produzidas, podendo ser, assim, reconhecidas pelo sistema imune como não próprias, sobretudo no contexto do MHC-I, o qual induz a resposta celular mediada pelos linfócitos T $CD8^+$. Também vale ressaltar que alterações mutagênicas no próprio MHC-I ou a sua não expressão na membrana da célula tumoral a torna alvo de linfócitos NK. A produção anormal de lipídios e carboidratos por células neoplásicas faz com que linfócitos B produzam anticorpos específicos para estas moléculas, que podem auxiliar na ativação de macrófagos, para ação efetora fagocítica com produção de citocinas, como o TNF, e ativação do sistema complemento. Ainda, a presença de antígenos tumorais pode ativar células Th a produzirem citocinas, como IL-2 e IL-12, importantes para a resposta celular contra células cancerosas, e ainda IFN-γ, que induz o aumento da expressão do MHC-I das células neoplásicas, tornando-as, portanto, mais fáceis de serem reconhecidas pelas células do sistema imune.

Porém, como explicar o fato de o sistema imune ser incapaz de evitar a morte decorrente do câncer em indivíduos imunocompetentes? Uma das explicações está relacionada com a agressividade de determinados cânceres, pois os componentes celulares e moleculares do sistema imune não são suficientemente eficazes na destruição destas células, frente ao rápido e intenso crescimento da massa tumoral. A outra explicação está diretamente relacionada com os mecanismos de escape que algumas células neoplásicas adquiriram. A seguir, são apresentados alguns destes mecanismos:

- Muitas células neoplásicas, ao terem seus epítopos de superfície ligados a anticorpos anticélula neoplásica, endocitam estes epítopos juntamente com os anticorpos a eles ligados, para que não seja ativado o sistema complemento nem ocorra ativação de células fagocíticas, principalmente os macrófagos
- A seleção das células neoplásicas pela própria ação do sistema imune promove a eliminação daquelas células que apresentam peptídios anormais no contexto do MHC-I. Por outro lado, este mesmo mecanismo pode favorecer o crescimento de células com MHC-I não imunogênico. Assim, se células neoplásicas não apresentarem peptídios anormais, estas podem se perpetuar e proliferar no organismo
- Muitas células neoplásicas não expressam ou expressam muito pouco MHC-I em sua superfície, dificultando, assim, o seu reconhecimento antigênico por linfócitos T $CD8^+$. Ainda, mesmo se ocorrer a apresentação antigênica via MHC-I e linfócito T $CD8^+$, a resposta pode ser ineficaz, pois muitas células neoplásicas podem não expressar MHC-II; logo, estas não propiciariam a ativação de linfócitos Th. Ainda, pode ocorrer de as APC não conseguirem se infiltrar na massa neoplásica para então procederem à apresentação de antígenos tumorais aos linfócitos Th, tornando, desta maneira, ineficaz a ação dos linfócitos T $CD8^+$, já que estes

necessitam de citocinas produzidas pelos Th para potencializarem seu efeito citotóxico

- Existem várias linhagens de células neoplásicas que produzem citocinas ditas imunossupressoras, são elas: TGF-β, as quais suprimem tanto a ativação de linfócitos quanto a ação efetora de macrófagos e, também, a citocina IL-10, que é reconhecidamente supressora da resposta imune celular e das funções de macrófagos
- Pode ocorrer também falha na indução da morte por apoptose de células neoplásicas. Neste sentido, muitas células neoplásicas, mesmo após receberem o estímulo para ativar a cascata das caspases e desencadear o processo apoptótico (p. ex., quando ocorre a ligação do TNF-α ao seu receptor), não o fazem, pois podem ativar a expressão de genes antiapoptóticos, como o bcl-2, presente em alguns linfomas, entre outros mecanismos antiapoptóticos.

O tratamento de pacientes portadores de câncer por meio da modulação do sistema imune tem despertado o interesse de muitos pesquisadores nas últimas décadas, havendo, cada vez mais, novas estratégias terapêuticas em fase de experimentação já em pacientes humanos. É possível que esta seja a forma mais adequada para tratar tais pacientes sem promover os efeitos colaterais que as terapias convencionais (com radioatividade e com fármacos quimioterápicos) produzem. Os medicamentos quimioterápicos com atividade citotóxica, utilizados como antineoplásicos (ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina e clorambucila), são abordados detalhadamente no *Capítulo 53*.

Aspectos imunológicos dos transplantes

O transplante de órgãos sempre foi e ainda é uma esperança terapêutica para o tratamento de indivíduos com comprometimento de determinados órgãos e sistemas. Contudo, há muito é conhecido que tal procedimento nem sempre ocorre de forma satisfatória.

Foi em 1944 que Peter Medawar (1915-1987) evidenciou que o insucesso dos transplantes era decorrente de uma reação do receptor ao órgão do doador e, posteriormente, foi reconhecido que vários componentes do sistema imune são responsáveis por tal rejeição, tendo sido os glicocorticoides os primeiros medicamentos utilizados nestes casos, permitindo aos pacientes uma sobrevida que outrora não seria possível.

Os graus de rejeição de um tecido dependem do grau de semelhanças genéticas existentes entre o organismo doador e o receptor, o que caracteriza os principais tipos de tecidos transplantados. O **transplante autólogo** é aquele originário do próprio paciente que receberá este tecido, como é o caso de implante de epitélio em regiões que sofreram queimaduras, ou mesmo de vasos para o suprimento de aporte sanguíneo para um determinado tecido, como a veia safena em pacientes infartados do coração. O transplante entre gêmeos monozigóticos ou univitelinos é classificado como **singênico**, uma vez que estes indivíduos são geneticamente semelhantes. Já a maioria dos transplantes é classificada como **transplantes alogênicos**, pois ocorre entre indivíduos da mesma espécie, que, apesar da semelhança genética, é sempre reconhecido pelo sistema imune do receptor como não próprio, e isto ocorre pelos mecanismos de rejeição.

A rejeição de um órgão transplantado envolve os dois tipos principais de resposta imune, ou seja, a resposta mediada por células (hipersensibilidade tardia do tipo IV) e aquela mediada por anticorpos (hipersensibilidade do tipo II), além de envolver, também, um componente proteico responsável pela rejeição do órgão: o MHC.

As vias pelas quais a rejeição ocorre podem ser direita e indireta. Na via direta, o órgão transplantado possui células apresentadoras de antígenos que expressam ambas moléculas proteicas do MHC: o tipo I (MHC-I), que está presente em todas as células nucleadas e o tipo II (MHC-II), expresso apenas nas APC. Estes MHC carregam antígenos próprios do doador que podem então ser reconhecidos pelos linfócitos T CD8 e pelos linfócitos T CD4 que reconhecerão antígenos presentes no MHC-I e MHC-II, respectivamente. Uma vez havendo o reconhecimento antigênico ligado ao MHC-I, o linfócito T CD8 se ativará em linfócito T citotóxico que agora poderá reconhecer este antígeno do doador em qualquer célula do órgão transplantado; as primeiras a serem detectadas serão as células endoteliais dos vasos do transplante, promovendo uma vasculite que evolui para um quadro de trombose e isquemia deste órgão. Ainda, as células T citotóxicas poderão reconhecer o antígeno do doador por todo o órgão transplantado, lesionando o parênquima e destruindo o órgão. Também, na via direta, as células T CD4 poderão reconhecer os antígenos do doador ligados ao MHC-II e se ativarem em células do tipo Th, que passarão a secretar IFN- , uma potente citocina ativadora de macrófagos, que irão agir contra o

tecido transplantado, caracterizando a resposta de hipersensibilidade tardia do tipo IV.

Na via indireta, antígenos presentes no órgão transplantado são processados por APC do próprio paciente e passam a ser apresentados em seus MHC do tipo II, sendo assim reconhecidos por linfócitos T CD4 que, após se ativarem, interagem com linfócitos B, que vão se diferenciar em plasmócitos produtores de anticorpos específicos para aquele antígeno do transplante, induzindo assim a uma hipersensibilidade do tipo II mediada por anticorpos. A ligação destes anticorpos aos antígenos presentes no tecido transplantado faz com que células efetoras, como os macrófagos, atuem no local e destruam as células e, mais uma vez, as células endoteliais do tecido transplantado são alvo da rejeição. Lembrando que na via indireta, as células T CD4 também induzem uma resposta de hipersensibilidade do tipo IV.

Portanto, é de grande valia o uso contínuo e prolongado de medicamentos imunossupressores que impeçam as células imunes de proliferarem, ou que atuem no sentido de diminuir a produção de citocinas que desencadeiam a rejeição.

PAPEL DA NUTRIÇÃO NA IMUNIDADE

Muitas evidências apontam que o estado nutricional exerce influência direta na função imune e outras funções orgânicas relacionadas com a manutenção da vida. Desta forma, o sistema imune pode estar vulnerável a vários fatores do meio; entre eles, a desnutrição causada especialmente por deficiência de proteínas, calorias, cobre, zinco, magnésio, selênio, ferro, ácidos graxos essenciais, ácido fólico e vitaminas A, B_6, B_{12}, C e E podem comprometer a função imunológica, predispondo o organismo a doenças de origem infecciosa e parasitária ou, ainda, dificultando as respostas de defesa do organismo frente a antígenos vacinais ou determinados tipos de medicamentos (como é o caso dos antimicrobianos com ação bacteriostática), que dependem do sistema imune para induzirem o seu efeito terapêutico. Neste sentido, importante estudo realizado com pacientes humanos idosos demonstrou que a suplementação com vitaminas C e E aumenta a capacidade linfoproliferativa e as funções fagocíticas de neutrófilos PMN; este dado pode ser extrapolado para os animais e ratifica a importância destas vitaminas para o funcionamento do sistema imune.

Os tecidos linfoides têm alta taxa de proliferação celular e um rápido *turnover* (reciclagem) de proteínas; estas características tornam o sistema imune extremamente vulnerável aos efeitos das deficiências nutricionais. As funções dos linfócitos, leucócitos PMN e macrófagos dependem de vias metabólicas que utilizam vários nutrientes como cofatores críticos.

Os principais efeitos da privação nutricional ou desnutrição proteico-calórica são caracterizados pela redução da imunidade mediada por células, da produção dos diversos subtipos de linfócitos, da síntese de proteínas do sistema complemento, da função fagocitária e da secreção e afinidade de anticorpos por seus antígenos. As respostas de hipersensibilidade cutânea retardada, tanto a antígenos novos como antigos, são igualmente bastante prejudicadas pela diminuição na síntese proteica. Estes efeitos são mais evidentes em animais neonatos e idosos, uma vez que estes organismos naturalmente já apresentam respostas imunes subótimas e são mais suscetíveis, por exemplo, às infecções.

Alterações na produção e na função de várias citocinas (linfocinas e monocinas), como diminuição da produção de INF-γ e redução da produção e função de IL-1 e IL-2, também são problemas decorrentes da desnutrição proteico-calórica.

As deficiências de nutrientes específicos, como o ferro, o zinco e as vitaminas A e E, frequentemente complicam a desnutrição proteico-calórica e, deste modo, agravam muitas doenças sistêmicas. A deficiência de vitamina A, por exemplo, resulta em redução no peso do timo; diminuição da proliferação de linfócitos T; redução da produção de anticorpos específicos; diminuição dos níveis de imunoglobulinas e maior aderência bacteriana a células epiteliais respiratórias. Os carotenoides apresentam importante função imunorregulatória, envolvendo linfócitos T e B, células NK e macrófagos. Por outro lado, a deficiência de vitamina E também pode aumentar o risco de infecções, o que é agravado pela deficiência de selênio. A vitamina E é um dos importantes componentes das membranas celulares e das lipoproteínas, com relevante papel imunomodulador. Paralelamente, a falta destes fatores antioxidantes (vitamina E e selênio) pode facilitar a ação tóxica de radicais livres de oxigênio induzida por macrófagos nas inflamações crônicas.

Além disso, a deficiência de zinco, adquirida ou genética, pode causar atrofia linfoide, diminuição da resposta de hipersensibilidade cutânea retardada, rejeição a enxertos homólogos e disfunção fagocítica. Com relação ao ferro, apesar de este elemento ser necessário ao crescimento bacteriano, também é fundamental para a função das células NK, neutrófilos e linfócitos; assim, a capacidade bactericida é reduzida na deficiência de ferro, provavelmente pela diminuição da síntese e atividade de certas enzimas, como a mieloperoxidase e enzimas citocromo, as quais contêm ferro na sua estrutura molecular.

Da mesma forma, os lipídios da dieta desempenham importante papel imunorregulador, possivelmente por modularem a síntese de eicosanoides (prostaglandinas e leucotrienos), mediadores químicos da inflamação, ou por causarem mudanças na membrana celular, alterando o número e a densidade de receptores para citocinas, complemento e imunoglobulinas. Além disso, alguns estudos têm mostrado que os ácidos graxos são capazes de aumentar a sobrevivência de animais alimentados com dietas ricas nestes lipídios e infectados com bactérias patogênicas; neste sentido, dieta lipídica pode favorecer a proliferação de linfócitos, a síntese de citocinas, a atividade de linfócitos NK, a fagocitose e outros parâmetros da resposta imune. Contudo, a ingestão excessiva de muitos lipídios (gordura e colesterol) debilita a imunidade mediada por células e a função fagocítica, em uma extensão dependente da atividade e do tipo de lipídio, da idade do hospedeiro e da natureza do agente infectante, dentre outras variáveis. Ainda, deficiências de ácido graxos essenciais podem limitar a plasticidade das respostas imunes.

Por outro lado, alguns estudos revelam que animais obesos apresentam maior risco de infecções, incluindo a septicemia no pós-operatório, e menor resposta de hipersensibilidade cutânea retardada, além de diminuição da resposta linfocítica a mitógenos e redução da capacidade bactericida de neutrófilos. Algumas das anormalidades imunológicas frequentemente encontradas em obesos podem ser causadas por deficiências associadas de nutrientes como o ferro e o zinco. Parece que o microambiente dos animais obesos, incluindo os estados de hiperlipidemia, hiperglicemia, alteração nos níveis de insulina, glucagon, cortisol e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), pode ser parcialmente responsável pelas respostas imunes celulares debilitadas.

Muitos trabalhos revelam que a maior ingestão de nutrientes, como o betacaroteno, as vitaminas A e E, o zinco e o selênio, pode levar à estimulação da resposta imune. De igual modo, quantidades maiores de arginina e glutamina favorecem esta resposta, em particular frente a situações de estresse (como queimaduras, traumas ou septicemias).

Em contrapartida, deve ser enfatizado que todos os nutrientes administrados em quantidade acima de um limiar fisiologicamente aceitável reduzirão a imunidade, o que já foi demonstrado em estudos experimentais que avaliaram os efeitos do excesso de zinco, selênio e vitaminas A e E na dieta.

Desta forma, fica evidente que o estado nutricional do animal tem um papel bastante significativo no funcionamento do seu sistema imune, sobretudo frente a complicações clínicas com morbidade e/ou mortalidade elevadas, a ocorrência de infecções ou outras doenças e a ineficiência da resposta imunológica às imunizações (vacinações) em organismos que apresentam deficiências ou excessos nutricionais.

AGENTES IMUNOMODULADORES DE INTERESSE TERAPÊUTICO

Os imunomoduladores são substâncias que modificam as reações imunológicas de modo positivo ou negativo, ou seja, regulam ou estimulam a resposta imunológica. Assim, estes agentes podem ter aplicação terapêutica como imunoestimulantes importantes no tratamento preventivo ou curativo de doenças que debilitam o sistema imunológico direta ou indiretamente, e os imunossupressores indicados no tratamento de doenças manifestadas por uma resposta imunológica exacerbada. Embora já existam vários agentes imunomoduladores de uso corrente na terapêutica, nem sempre o seu mecanismo de ação é totalmente conhecido; por outro lado, muitos outros agentes encontram-se em fase de estudo experimental, garantindo para o futuro novas perspectivas para o desenvolvimento e a comercialização de medicamentos com propriedades tanto imunoestimulantes como imunossupressoras.

Imunoestimulantes

Acemanana

O acemanana é um polissacarídeo derivado da planta *Aloe vera* (*Barbadensis miller*) que tem efeito imunoestimulante sobre macrófagos, fazendo-os aumentar a síntese de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF-α e também óxido nítrico. Estas citocinas aumentam as atividades fagocítica e citotóxica de macrófagos e podem induzir a morte celular por meio da ligação do TNF-α a seus receptores na superfície de células neoplásicas. Tal atividade estimulante sobre macrófagos tem utilidade na terapia contra neoplasias, sendo utilizado principalmente no tratamento de fibrossarcomas, tanto em gatos quanto em cães. O uso da acemanana tem o objetivo de diminuir a massa tumoral para posterior ressecção cirúrgica, já que a administração intratumoral deste polissacarídeo faz com que ocorra necrose e encapsulamento da massa tumoral, diminuindo, portanto, seu tamanho e, consequentemente, levando a menor retirada de tecido normal circunscrito ao tumor. A dose recomendada é de 2 mg por via intratumoral e 2 mg/kg semanalmente por 6 semanas, por via intraperitoneal. Ainda, o uso de acemanana tem produzido resultados satisfatórios na melhora da qualidade de vida de gatos portadores de FIV (*feline immunodeficiency virus)* e FeLV (*feline leukemia virus*).

Levamisol

A atividade imunoestimulante do anti-helmíntico levamisol (ver também *Capítulo 44*) é conhecida desde 1971. O mecanismo pelo qual este medicamento atua no sistema imune ainda é desconhecido; porém, sabe-se que ele restaura a atividade proliferativa de linfócitos T, promove aumento na produção de anticorpos, provavelmente dependente da atividade de linfócitos Th, e também promove aumento da quimiotaxia e da atividade fagocítica de macrófagos, sobretudo em animais idosos ou, ainda, naqueles imunologicamente deprimidos e que apresentam infecções crônicas, doenças inflamatórias e algumas neoplasias malignas.

Em geral, o uso de levamisol reduz a frequência, a duração e a gravidade dos episódios patológicos destes animais. Observou-se, também, em bovinos, que o levamisol induziu a recuperação mais rápida de bezerros acometidos por rinotraqueíte infecciosa bovina, diarreia viral bovina ou surtos vacinais de parainfluenza-3. Por outro lado, a administração injetável de levamisol mostrou-se capaz de aumentar a resposta de anticorpos produzidos após o uso de vacina polivalente de clostrídios.

Entretanto, a frequência do tratamento e a dose são importantes para a modulação benéfica do sistema imune; portanto, o tratamento intermitente é mais eficaz que o tratamento contínuo. Em bovinos, cães e gatos, um esquema de tratamento em 3 dias consecutivos, seguidos por três de descanso, novamente seguidos por 3 dias de tratamento, é o procedimento recomendado; em caso de doenças crônicas ou recidivantes pode haver necessidade de continuação deste esquema. Deve-se usar ao redor de um quarto a um terço da dosagem anti-helmíntica em cada dia de tratamento, evitando-se doses excessivas, que podem causar imunossupressão. Ressalte-se que em animais o levamisol pode ser administrado por meio de bolos, beberagem, aditivo alimentar e outras vias, como a injeção subcutânea e a aplicação transcutânea.

Ivermectina

A ivermectina é um medicamento de uso veterinário, pertencente à família das avermectinas, introduzido no mercado em 1981, com finalidade antiparasitária (contra endo e ectoparasitas – ver *Capítulos 44* e *46*). Alguns estudos com este medicamento revelaram sua possível capacidade de aumentar, de forma indireta, a população de células produtoras de imunoglobulinas (anticorpos) no baço de animais parasitados. Em cães, o uso de ivermectina tem mostrado resultados satisfatórios no tratamento da sarna demodécica. Entretanto, o seu mecanismo imunomodulador ainda não é conhecido.

Probióticos

Os probióticos são microrganismos vivos que melhoram o estado de saúde dos animais por estimularem o desenvolvimento da microflora intestinal. Podem ser utilizados como aditivos ou suplementos alimentares microbianos, e sua ação benéfica se deve ao fato de melhorarem o balanço microbiano intestinal. Esta ação dos probióticos pode explicar o seu efeito imunoestimulante, favorecendo tanto a imunidade celular como a humoral, recebendo, assim, nos últimos tempos, especial atenção, tanto na Medicina Veterinária como na Medicina Humana. Por outro lado, o uso destas substâncias em determinadas situações, tais como, após

antibioticoterapia por via oral, pode favorecer o restabelecimento da microflora intestinal benéfica, reduzindo, assim, os efeitos colaterais destes antibióticos no sistema gastrintestinal. Ademais, o uso de probióticos pode trazer benefícios em diversas situações, como no controle de infecções intestinais, na inibição do desenvolvimento tumoral e na estimulação dos efeitos imunológicos de vacinas orais. Maiores detalhes sobre probióticos podem ser vistos no *Capítulo 52*.

Pré-bióticos

Os pré-bióticos são classicamente definidos como fibras ou ingredientes nutricionais não digeríveis que são benéficos à microbiota bacteriana do sistema digestório. Acredita-se que os benefícios deste pré-bióticos ao hospedeiro estejam relacionados aos produtos fermentativos das bactérias comensais (probióticos) que utilizaram estes pré-bióticos como fonte de energia e também a efeitos diretos na resposta imune local. Estes pré-bióticos são sacarídeos de diversas origens, como oligossacarídeos presentes em alimentos, como: cereais, mel, banana, alho e cebola (fruto-oligossacarídeos, FOS); glucomananas derivadas de leveduras de *Saccharomyces cervisiae* e polissacarídeos como a inulina, um polissacarídeo da frutose que, ao ser hidrolisado pelas bactérias da biota, gera como intermediário o FOS e ainda o β-glucano, que é um polímero de monômeros de D-glicose unidos por ligação β-glicosídica (1,3/1,4/1,6) encontrado na parede celular de fungos e leveduras e que vem sido bastante explorado na aquacultura.

O mecanismo geral pelo qual tais sacarídeos promovem seus efeitos imunomodulatórios está relacionado à interação destas moléculas a receptores específicos presentes em células do sistema imune inato, como TLR2 (receptores do tipo *toll*), receptores de manose e dectina-1, presentes, especialmente, em macrófagos e neutrófilos, aumentando a atividade destas células contra patógenos oportunistas presentes no sistema gastrintestinal. Estes pré-bióticos também estão envolvidos na ativação de proteínas do sistema complemento. No entanto, vale salientar que o uso destes pré-bióticos tem sua eficácia comprovada quando há manejo alimentar e sanitário adequado aos animais de produção, principalmente na aquicultura, cujos resultados vêm sendo bastante atraentes para os produtores. Maiores detalhes sobre pré-bióticos podem ser vistos no *Capítulo 52*.

Adjuvantes

A resposta a um determinado imunógeno pode ser aumentada se este for administrado na forma de mistura com substâncias adjuvantes. A função imunoestimulante dos adjuvantes pode estar associada a uma ou mais de uma das suas propriedades, que os tornam capazes de: prolongar a retenção do imunógeno; aumentar o tamanho efetivo do imunógeno, promovendo, assim, a sua fagocitose e apresentação pelos macrófagos; estimular o fluxo de macrófagos ou outros tipos de células imunológicas para o local da injeção; estimular a produção e secreção local de várias citocinas, e aumentar a síntese de anticorpos. Dentre os agentes adjuvantes, podem ser citados:

- **BCG** (bacilo de Calmette-Guérin): uma cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*, é um dos adjuvantes mais conhecidos e utilizados pela sua capacidade de induzir imunidade contra a tuberculose e de estimular toda a resposta imune do organismo; por esta razão, é amplamente empregado no tratamento de certos tipos de neoplasias, como o carcinoma de bexiga; seu efeito primário é sobre linfócitos T e, aparentemente, pode estimular linfócitos NK
- **Adjuvante completo de Freund** (o mais potente deles): uma emulsão de água em óleo contendo micobactérias mortas, que facilita a deposição do imunógeno e estimula macrófagos e linfócitos
- **Sais de alumínio**: partículas finas de fosfato e hidróxido de alumínio sobre as quais o imunógeno é adsorvido, e que aumentam a estabilidade e o tamanho da partícula do imunógeno, induzindo uma resposta imune mais constante e duradoura, além de promoverem a liberação de certas citocinas, como a IL-1, e de estimularem a produção de anticorpos
- **Outras substâncias** (em pesquisa): a avridina (em associação com o hidróxido de alumínio), como adjuvante para vacinas antirrábicas, e a incorporação de IL-12 em vacinas, para estimular o desenvolvimento de linfócitos Th, que promoveriam uma resposta citotóxica protetora contra o patógeno-alvo.

Citocinas

As citocinas, subdivididas em interferonas (IFNs), interleucinas (ILs), fatores de estimulação de colônias e fatores de diferenciação e de crescimento generalizados, possuem enorme potencial para uso clínico como imunoestimulantes. As interferonas, especialmente IFN-γ e IFN-α, apresentam grande atividade sobre infecções virais e em certas doenças neoplásicas. Dentre as interleucinas, a IL-1 demonstrou efeito imunoestimulante como adjuvante vacinal, a IL-2 é importante em certas neoplasias malignas, a IL-4 é capaz de estimular a produção de IgE, a IL-10 pode ser útil no tratamento de doenças autoimunes ou outros distúrbios inflamatórios, e o TNF pode induzir a síntese de outras citocinas. Ainda, outras citocinas têm mostrado alguns efeitos imunoestimulantes experimentais, o que revela o grande potencial terapêutico deste grupo de proteínas.

Imunossupressores

Hormônios corticosteroides ou glicocorticoides

Os glicocorticoides são hormônios esteroides sintetizados pelo córtex adrenal (corticosteroides), amplamente utilizados para suprimir as manifestações de inúmeras reações inflamatórias e imunológicas, nem sempre muito fáceis de serem distinguidas. Muitas vezes, o uso destes como medicamentos anti-inflamatórios potentes induz efeitos colaterais graves, dentre os quais, a imunossupressão.

As atividades anti-inflamatória e imunossupressora dos glicocorticoides podem ser divididas em três categorias gerais: a primeira é sua ação no trânsito de leucócitos, a segunda é sua capacidade de alterar funções celulares específicas e a terceira é representada por outras atividades anti-inflamatórias diversas.

Um dos efeitos mais importantes destes agentes é a mudança transitória do número de leucócitos circulantes, ou seja, no início da terapêutica, são capazes de elevar o número destas células e de reduzir o número total de linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos. Estas alterações ocorrem até 4 a 6 h após uma injeção de glicocorticoides e voltam ao normal dentro de 24 h. Esta neutrofilia parece ser causada pela liberação de neutrófilos maduros das reservas medulares e pela redução da saída de neutrófilos dos espaços intravasculares para exsudatos inflamatórios. Por outro lado, a redução de linfócitos (principalmente linfócitos T e da subpopulação de células CD4) pode resultar do sequestro das células linfoides recirculantes para os tecidos linfoides, incluindo a medula óssea. O significado das demais alterações celulares ainda não está totalmente esclarecido.

Além disso, os glicocorticoides alteram as atividades funcionais dos linfócitos e monócitos. Inibem a expressão de genes para IL-2 e, consequentemente, reduzem a síntese e secreção desta citocina, dentre outros mediadores, essencial para a expansão clonal de linfócitos T ativados; esta redução de IL-2 está relacionada à inibição da polimerização do fator de transcrição gênica AP-1, que fica assim impedido de se translocar para o núcleo a fim de promover a leitura do gene para IL-2. Ainda, vale ressaltar que a ligação do glicocorticoide ao seu receptor citoplasmático promove aumento na expressão da proteína IkB de linfócitos ativados, que, por sua vez, ativa o fator de transcrição gênica NFkB, levando à apoptose da célula (linfólise). Em altas doses, a corticoterapia (terapia com hormônios corticosteroides) é capaz de reduzir de forma moderada as concentrações séricas de imunoglobulinas (IgG e IgA), apontando para um efeito também sobre linfócitos B. A monocitopenia observada leva a alterações significativas nas funções de monócitos-macrófagos, com supressão da atividade bactericida destas células fagocíticas e diminuindo, assim, a resistência do hospedeiro à infecção. Os glicocorticoides também reduzem a função de apresentação de antígenos destas células, além de reduzirem outras funções celulares específicas, tais como a inflamação. Os efeitos anti-inflamatórios dos glicocorticoides são descritos em detalhes no *Capítulo 21*.

Embora existam vários glicocorticoides para uso clínico como terapia imunossupressora, o medicamento mais indicado tem sido a prednisona, por induzir menos efeito metabólico e causar maior impacto na atividade imunológica. Desta forma, este agente imunossupressor pode ser utilizado em diferentes situações clínicas em animais, a saber: na anemia hemolítica autoimune, na trombocitopenia autoimune, no lúpus eritematoso sistêmico, dentre outras doenças. Ressalta-se que a corticoterapia prolongada produz efeitos colaterais bastante graves para o organismo, sendo que a síndrome de Cushing iatrogênica é o efeito que exige maior cuidado; esta doença, caracterizada por hiperadrenocorticismo e atrofia das glândulas adrenais, ocorre por supressão da

liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pelas células da adeno-hipófise. Como a regulação da secreção de glicocorticoides se faz pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, a secreção destes hormônios depende, então, da liberação de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo, que estimula a adeno-hipófise a secretar o ACTH, que, por sua vez, estimulará as adrenais a secretarem os hormônios glicocorticoides e mineralocorticoides. A síndrome de Cushing iatrogênica reflete, assim, o desequilíbrio deste eixo neuroendócrino e se manifesta com os seguintes sinais e sintomas clínicos: alopecia bilateral e simétrica, hiperpigmentação da pele com hiperqueratose e atrofia da epiderme, aumento do apetite, euforia, depressão e insônia. Além disso, também são observados: osteoporose, pseudorreumatismo (pelo efeito mineralocorticoide residual), úlceras pépticas e maior suscetibilidade às infecções em geral.

Inibidores da calcineurina

Depois dos glicocorticoides, os imunossupressores mais utilizados na clínica são os inibidores da calcineurina: ciclosporina e tacrolimo. Apesar de estes dois compostos serem estruturalmente distintos e se ligarem em diferentes locais da mesma molécula, apresentam o mesmo mecanismo de ação, que é o de inibir a sinalização da transcrição gênica de linfócitos T. O mecanismo pelo qual estes medicamentos atuam é por meio de sua ligação a uma proteína citoplasmática (ciclofilina ou FKBP-12), formando um complexo que, por sua vez, liga-se à calcineurina, impedindo-a de desfosforilar o fator de transcrição gênica NFAT (*nuclear factor of activated T cells*), o qual fica, assim, impedido de se translocar do citoplasma para o núcleo, onde seria responsável por induzir a transcrição gênica de várias citocinas, entre elas a IL-2.

A **ciclosporina** é um medicamento com ação extremamente potente e seletivo sobre linfócitos T, levando ao efeito imunossupressor, especialmente na terapia contra a rejeição de transplantes de órgãos, podendo também ser utilizado em associação com outros imunossupressores no tratamento de algumas autoimunidades. O uso de ciclosporina, além de promover o bloqueio da transcrição gênica para IL-2, promove aumento na expressão do TGF-β, o qual tem potente ação inibitória sobre proliferação de linfócitos estimulados pela IL-2, bem como na geração de linfócitos citotóxicos (T $CD8^+$).

A ciclosporina é muito utilizada para o tratamento da ceratoconjutivite seca em cães, pois promove a imunomodulação local e também induz a produção de lágrimas. Porém, o crescente uso da ciclosporina tem ocorrido para o tratamento de animais portadores de autoimunidades não responsivos a outros tratamentos com imunossupressores. Em seres humanos, a ciclosporina é administrada em associação com a dexametasona para o tratamento de doenças autoimunes como a síndrome de Crohn ou síndrome do intestino irritável. Outro frequente uso da ciclosporina está relacionado ao tratamento para rejeição de órgãos transplantados, sendo que os gatos são mais responsivos ao tratamento que os cães, quando este medicamento for associado à prednisolona (7,5 mg/kg de ciclosporina + 0,125 a 0,25 mg/kg de prednisolona).

A ciclosporina pode ser administrada por via oral ou intravenosa, sendo necessário cautela, já que é irritante aos tecidos moles. Pode também desencadear vários efeitos colaterais, sendo a nefrotoxicidade o mais grave destes efeitos.

O **tacrolimo** também pode ser administrado por via oral ou intravenosa. A toxicidade deste medicamento é muito semelhante àquela da ciclosporina, sendo seu efeito tóxico mais acentuado em cães e, por isso, desaconselhável nesta espécie.

Como outros imunossupressores de uso prolongado, os inibidores da calcineurina podem aumentar a suscetibilidade a infecções oportunistas, bem como favorecer o desenvolvimento de neoplasias. Entretanto, ao contrário dos agentes imunossupressores citotóxicos, não promovem depleção de células-tronco da medula óssea, não provocando, desta forma, citopenias.

Micofenolato de mofetila (CellCept®)

Esta substância é, na verdade, uma pró-droga, cuja rápida hidrólise a transforma em sua forma ativa, o ácido micofenólico, o qual tem atividade inibitória reversível na enzima inosina monofosfato desidrogenase, responsável pela síntese, *de novo*, do nucleotídio guanina; linfócitos B e T são altamente dependentes desta enzima para que ocorra proliferação celular após a ativação dos mesmos. A vantagem do uso desta pró-droga está na sua ação seletiva, uma vez que preserva a via de síntese de guanina em outras células e, também, pelo

fato de sua ação ser reversível após a retirada da terapia ou administração de guanina.

O principal uso deste medicamento é para a profilaxia da rejeição de transplantes em associação com outros imunossupressores, como glicocorticoides, ciclosporina e tacrolimo, sendo desaconselhável associá-lo com a azatioprina. Por outro lado, vários são os estudos e os relatos clínicos sobre a utilização desta pró-droga no tratamento de autoimunidades na sua fase aguda. Os principais efeitos colaterais observados em animais tratados com o micofenolato de mofetila estão relacionados aos distúrbios gastrintestinais, como vômito e diarreia, podendo também surgir maior suscetibilidade a processos infecciosos.

Agentes citotóxicos

Estes medicamentos citotóxicos podem destruir células capazes de autorreplicação, como os linfócitos imunologicamente competentes. Sua ação não é seletiva para estas células e, portanto, são capazes de destruir células não linfoides em proliferação, incluindo precursores hematopoéticos, células da mucosa gastrintestinal e células germinativas das gônadas; tal ação pode induzir, como efeitos colaterais, pancitopenia, toxicidade gastrintestinal e redução da fertilidade. Existem atualmente quatro agentes imunossupressores citotóxicos com aplicação terapêutica: **ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina** e **clorambucila.**

Experimentalmente, foram determinados alguns princípios para o tratamento imunossupressor com agentes citotóxicos. São eles:

- A resposta imunológica primária é mais facilmente inibida que uma reação secundária, que ocorre após a sensibilização prévia a certos antígenos
- Os estágios de uma resposta imunológica diferem na suscetibilidade aos diferentes agentes imunossupressores, sendo estes mais efetivos na fase de indução (inicial); linfócitos de memória não respondem a agentes imunossupressores
- Os agentes imunossupressores podem exercer toxicidades diferentes nos linfócitos T e B
- Em determinadas situações, o tratamento imunossupressor pode produzir um efeito paradoxal, ou seja, aumento da resposta imunológica
- A eficácia do agente imunossupressor em uma resposta primária depende do momento da sua administração em relação ao estímulo antigênico inicial.

A **ciclosfosfamida** é um agente com atividade alquilante no DNA (estabelece ligações cruzadas com o DNA) levando as células-alvo imediatamente à morte, ou induzindo lesão letal expressa durante a divisão mitótica subsequente. Esta ação parece causar supressão mais acentuada das respostas imunes humorais do que das celulares, isto é, sua ação imunossupressora preferencial ocorre sobre linfócitos B. Os efeitos deste agente nas respostas imunes celulares são extremamente variáveis.

A ciclofosfamida pode ser administrada por via oral ou intravenosa, em associação ou não com corticosteroides. Pode causar efeitos colaterais graves, tais como a supressão da hematopoese, alterações gastrintestinais, alopecia, infertilidade, cistite hemorrágica, teratogênese, maior suscetibilidade a infecções oportunistas e maior incidência de neoplasias malignas.

O **metotrexato** é um agente inibidor específico da di-hidrofolato redutase, enzima responsável pela conversão do ácido fólico em sua forma ativa, o tetraidrofolato, responsável pela síntese de purinas e pirimidinas e, consequentemente, pela síntese de DNA. Também, é um agente capaz de diminuir a resposta inflamatória, por induzir apoptose de linfócitos T ativados. Este foi um dos primeiros agentes antineoplásicos introduzidos na terapêutica. O metotrexato é utilizado por via oral e pode causar efeitos colaterais graves, como: reações de hipersensibilidade, anemia megaloblástica, distúrbios gastrintestinais, pneumonite, fibrose hepática e diminuição da fertilidade.

A **azatioprina** é um agente inibidor da síntese de várias enzimas responsáveis pela síntese de purinas e pela formação do DNA, o que induz a menor taxa de replicação celular. Além da redução na síntese de DNA, este agente também diminui a síntese de RNA. Esta ação é mais proeminente em linfócitos T, em comparação com os linfócitos B, mas, afeta tanto as respostas imunes celulares como humorais. Os efeitos imunossupressores da azatioprina são mais evidentes nas células em ativa replicação. Ainda, pode causar

redução no número de neutrófilos e monócitos circulantes, devido sua toxicidade sobre precursores hematopoéticos. Este agente é utilizado por via oral e pode causar como efeitos colaterais: irritação gastrintestinal, alterações hepáticas, depressão da medula óssea, maior suscetibilidade às infecções e às neoplasias malignas.

A **clorambucila** possui atividade alquilante semelhante àquela da ciclofosfamida, mas com atividade imunossupressora menor; todavia, este agente parece ser menos tóxico que a ciclosfosfamida. A clorambucila não induz certos efeitos colaterais como a alopecia, as alterações gastrintestinais e a cistite hemorrágica, observadas após o uso da ciclofosfamida. Também pode ser utilizado em associação com corticosteroides ou com a azatioprina.

BIBLIOGRAFIA

Abbas, A.K.; Lichtman, A.H.; Pober, J. S. *Imunologia celular e molecular*. Rio de Janeiro: Revinter; 1998. 469 p.

Aggarwal, B.B.; Puri, R.K. (eds.). *Human cytokines: their role in disease and therapy*. Cambridge: Blackwell Science; 1995. 736 p.

Allison, A.C. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. *Immunopharmacol*., v. 46, p. 63-83, 2000.

Aucoin, D.P. Treatment of immune-mediated disease*. Vet Clin North Am Small Anim Pract*., v. 12, p. 61-66, 1982.

Bishop, G.A.; Hostager, B.S. B lymphocyte activation by contact-mediated interactions with T lymphocytes. *Cur Opinion Immunol*., v. 13, p. 278-325, 2001.

Boothe, D.M. Immunomodulators or biologic response modifiers: introduction and miscellaneous agents. In: Boothe, D.M. (ed). *Small animal clinical pharmacology and therapeutics.* Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p. 349-370.

Chandra, R.K. Nutrition and immune system: symposium on “Nutrition and immunity in serious illness”. *Proc Nutr Soc.*, v. 52, p. 77-84, 1993.

Dafny, N. Is interferon-α a neuromodulator? *Brain Res Rev.*, v. 26, p. 1-15, 1998.

De La Fuente, M.; Ferrández, M.D.; Soler, A.; Prieto, A.; Miguel, J. Immune function in aged women is improved by ingestion of vitamins C and E. *Can J Physiol Pharmacol.*, v. 76, p. 373-380, 1998.

De Pablo, M.A.; De Cienfuegos, G.A. Modulatory effects of dietary lipids on immune system functions. *Immunol Cell Biol.*, v. 78, p. 31-39, 2000.

Dickler, H.B.; Albright, S.F. Immunosuppression in the treatment of disease: symposium synopsis. *J Allergy Clin Immunol*., v. 93, p. 669-676, 1994.

Dugas, B.; Mercenier, A.; Lenoir-Wijnkoop, I.; Arnaud, C.; Dugas, N.; Postaire, E. Immunity and probiotics. *Immunol Today*, v. 20, p. 387-390, 1999.

Elenkov, I.J.; Chrousos, G.P. Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory citokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol Metab.,* v. 10, p. 359-368, 1999.

Galli, S.J.; Maurer, M.; Lantz, C.S. Mast cells as sentinels of innate immunity. *Cur Opinion Immunol*., v. 11, p. 53-59, 1999.

Genestier, L.; Paillot, R.; Quemeneur, L.; Izeradjene, K.; Revillard, J.P. Mechanisms of action of methotrexate. *Immunopharmacol*., v. 47, p. 247-257, 2000.

Gurunathan, S.; Wu, C.Y.; Freidag, B.L.; Seder, R.A. DNA vaccines: a key for inducing long-term cellular immunity. *Cur Opinion Immunol*., v. 12, p. 442-447, 2000.

Havenaar, R.; Spanhaak, S. Probiotics from an immunological point of view. *Cur Opinion Biotechnol.*, v. 5, p. 320-325, 1994.

Hennessey, L.R.; Baker, J.R. Imunomoduladores. In: Stites, D.P.; Terr, A.I.; Parslow, T. G. (eds.). *Imunologia médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 649-652.

Iwamoto, I. As drogas e o sistema imune. In: Page, C.P.; Curtis, M.J.; Sutter, M.C.; Walker, M.J.A.; Hoffman, B.B. (eds.). *Farmacologia integrada*. São Paulo: Manole, 1999, p. 319-330.

Karp, C.L.; Wills-Karp, M. Complement and IL-12: yin and yang. *Microb Infect.*, v. 3, p. 109-119, 2001.

Kelleher, J. Vitamin E and the immune response. *Proc Nutr Soc.*, v. 50, p. 245-249, 1991.

Kelley, D.S.; Daudu, P. A. Fat intake and immune response. *Prog Food Nutr Sci.*, v. 17, p. 41-63, 1993.

Krensky, A.M.; Strom, T.B.; Bluestone, J.A. Immunomodulators: immunossupressive agents, tolerogens, and immunostimulants. In: Hardman, J. G.; Limbird, L. E. (eds). *Goodman and Gilman’s The pharmacological basis of therapeutics.* New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1463-1484.

Marshall, G.D.; Gibbone, A.S.; Pamell, L.S. Human cytokines induced by acemannan. *J Allergy Clin Immunol.*, v. 91, p. 295, 1993.

Matsuda, S.; Koyasu, S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacol*., v. 47, p. 119-125, 2000.

Natsumeda, Y.; Carr, S.F. Human type I and II MP dehydrogenases as drug targets. *Ann NY Acad Sci.,* v. 696, p. 88-93, 1993.

Parslow, T.G. Imunógenos, antígenos e vacinas. *In*: Stites, D.P.; Terr, A.I.; Parslow, T. G. (eds.). *Imunologia médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 57-63.

Plosker, G.L.; Foster, R.H. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs*, v. 59, p. 323-389, 2000.

Ramamoorthy, L.; Kemp, M.C.; Tizard, I.R. Acemannan, a beta-1,4-acetylated mannan, induces nitric-oxide production in macrophage cell-line Raw-264.7. *Mol Pharmacol.*, v. 50, p. 878, 1996.

Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M. *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. 703 p.

Rieder, M.J. Immunopharmacology and adverse drug reactions*. J Clin Pharmacol.*, v. 33, p. 316-323, 1993.

Roberfroid, M.B. Introducing inulin-type fructans. *Br J Nutr.,* v. 93, p. 13-26, 2005.

Roberson, E.L. Drogas usadas contra nematoides. In: Booth, N.H.; McDonald, L.E. (eds.). *Farmacologia e terapêutica em veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992. p. 711-749.

Satoshi, M.; Shigeo, K. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacol*., v. 47, p. 119-125, 2000.

Scheinbach, S. Probiotics: what we know and need to know. *Biotechnol Adv.*, v. 17, p. 691-693, 1999.

Song, S. K.; Beck, B. R.; Kim, D.; Park, J.; Kim, J.; Kim, H. D.; Ringø, E. Prebiotics as immunostimulants in aquaculture: a review. *Fish Shellfish Immunol*., v. 40, p. 40-48, 2014.

Tada, T. Nutrition and the immune system in aging: an overview. *Nutr Rev.*, v. 50, p. 360, 1992.

Terr, A. I. Anafilaxia e urticária. In: Stites, D. P.; Terr, A. I.; Parslow, T. G. (eds.). *Imunologia médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 317-324.

Terr, A. I. Mecanismos de hipersensibilidade. In: Stites, D. P.; Terr, A. I.; Parslow, T. G. (eds.). *Imunologia médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 292-301.

Turner, R.J.; Finch, J.M. Selenium and the immune response. *Proc Nutr Soc.*, v. 50, p. 275-285, 1991.

Uhlír, J.; Volf, P. Ivermectin: its effects on the immune system of rabbits and rats infested with ectoparasites. *Vet Immunol Immunopathol*., v. 34, p. 325-336, 1992.

Vaden, S.L. Cyclosporine and tacrolimus. *Semin Vet Med Surg. (Small Anim.)*, v. 12, p. 161-166, 1997.

Vogt, L.; Ramasamy, U.; Meyer, D.; Pullens, G.; Venema, K.; Faas, M.M.; Schols, H.A.; de Vos, P. Immune modulation by different types of β2→1-fructans is toll-like receptor dependent. *PLoS One*, v. 8, n. 7, p. e68367, 2013.

Wang, X.; Quinn, P.J. Vitamin E and its function in membranes. *Progr Lipid Res.*, v. 38, p. 309-336, 1999.

Walker, C.; Zuany-Amorin, C. New trends in immunotherapy to prevent atopic diseases. *Trends Pharmacol Sci.*, v. 22, p. 84-90, 2001.

Wedner, H.J. Alergia medicamentosa. In: Stites, D.P.; Terr, A.I.; Parslow, T.G. (eds.). *Imunologia médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000, p. 335-342.

West, C.E.; Rombout, J.H.W.M.; Van der Zupp, A.J.; Sutsma, S.R. Vitamin A and the immune function. *Proc Nutr Soc.*, v. 50, p. 251-262, 1991.

Williams, D.L.; Hoey, A.J.; Smitherman, P. Comparison of topical cyclosporin and dexamethasone for the treatment of chronic superficial keratitis in dogs. *Vet Rec.*, v. 137, p. 635-639, 1995.

Winkelstein, A. Terapia imunossupressora. In: Stites, D.P.; Terr, A.I.; Parslow, T.G. (eds.). *Imunologia médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 634-648.

Wolvekamp, M.C.; Heineman, E.; Marquet, R.L. Segmental intestinal transplantation can be an adequate therapy for short bowel syndrome in growing dogs. *J Pediatr Surg.*, v. 30, p. 396-401, 1995.

Woodward, B. Zinc, a pharmacologically potent essential nutrient: focus on immunity. *Can Med Assoc J.*, v. 145, p. 1469, 1991.

SEÇÃO 15

Tópicos Especiais

55

Farmacologia Dermatológica

Carlos Eduardo Larsson | Carlos Eduardo Larsson Júnior

INTRODUÇÃO

No cotidiano da clínica médica veterinária, os agravos que acometem o tegumento cutâneo e seus fâneros são sempre motivo de preocupação manifestada pelos proprietários. A despeito da exposição continuada da pele aos agravos, mormente aqueles de natureza exógena, pelas suas características morfoestruturais e bioquímicas, pode, a pele, ser considerada como um órgão bastante resistente ao assentamento de entidades mórbidas. Todavia, em que pese a aparente resistência desse órgão, por vezes a higidez tegumentar é cindida. Nessas condições e, talvez, pela pele se constituir no maior órgão da economia animal, bastante visível aos olhos dos proprietários, quando acometida pelos distintos quadros mórbidos, de natureza endócrina, nutricional, metabólica, parasitária, micótica, bacteriana, degenerativa e neoplásica, sempre há a busca de auxílio do médico-veterinário para interposição da terapia, muitas vezes não se dando a devida importância ao estabelecimento de um preciso diagnóstico.

A terapia das dermatopatias que afligem os animais e seus proprietários ou tratadores impõe a preconização do tratamento pelas vias tópica e sistêmica.

Para que se preconize ou se adote uma ou outra via, visando alcançar o êxito da prescrição, é imprescindível ter em mente as características ontogênicas, funcionais, histológicas e bioquímicas do tegumento.

TERAPIA TÓPICA

A preconização do tratamento pela via tópica confunde-se com os primórdios da Medicina Humana e Veterinária. A aparente obviedade do emprego desta via imbrica-se na esperada facilidade do acesso a um órgão tão facilmente evidenciado e visível.

Até cerca de dois milênios atrás, o tratamento tópico era empregado visando à cura de lesões localizadas, ao controle de infestações parasitárias, de infecções de natureza fúngica ou bacteriana e à minimização de distúrbios de ceratinização ou de disfunções sebáceas.

Em Medicina Veterinária, inúmeras eram, e ainda são, as limitações para a adoção desta via. Arrolando-se as principais, têm-se:

- A rápida remoção, se não coibida, e a transformação do uso tópico em “interno” pelo fastidioso hábito, inato dos animais, de se lamberem e se auto-higienizarem, quando da deposição de qualquer substância sobre a pele e/ou pelame
- A grande possibilidade de princípios ativos e de seus veículos serem “depositados” pelos animais em móveis, forrações, tapetes, revestimentos da propriedade ou mesmo nas roupas dos proprietários, pelo espojar dos animais tratados

- A necessidade de prévia execução da tricotomia de áreas ainda hirsutas, já que os princípios ativos devem ser aplicados sobre a pele e não no pelame
- O dispêndio de um tempo maior e a trabalhosa aplicação da medicação sobre as áreas lesadas em "pacientes" nem sempre tranquilos e sossegados
- O surgimento de efeitos adversos, facilmente evidenciáveis e inquietantes aos olhos dos proprietários
- O fato de se tratar, habitualmente, de terapia adjuvante, o que encarece muito o custo e nem sempre propicia aceleração na remissão do quadro.

Em função do exposto, a adoção desta modalidade de tratamento deve ser ponderada pelo médico-veterinário, devendo este, previamente à preconização, considerar: quais são o objetivo e o efeito esperado dessa terapia? Seria ela a mais indicada e a única a ser empregada? Seria ela real e corretamente aplicada pelos proprietários? Estes submeteriam seus animais à tricotomia? Os proprietários afastariam os animais do ambiente interno da propriedade?

Todos esses fatos limitantes e, por vezes, desencorajadores não devem e não têm, todavia, afastado o uso crescente de um arsenal de medicamentos e de veículos, na atualidade, à disposição do médico-veterinário. Desde a década de 1980, tanto nos continentes europeu e americano, bem como no Brasil, tem-se observado um incremento na adoção deste tipo de tratamento. Cada vez mais, observam-se o desenvolvimento e a liberação no comércio de xampus, cremes, unguentos e soluções com princípios ativos bastante potentes e eficazes, com reduzido potencial de absorção sistêmica e de desencadeamento de reações colaterais adversas. Verifica-se, ainda, a adoção, na atualidade, de condutas de terapia tópica extrapoladas da dermatologia humana, prescrevendo-se formulações magistrais a custo bem módico, face, talvez, à pletora de farmácias de manipulação à disposição dos médicos-veterinários.

A formulação magistral tem um sem-número de vantagens, tais como: a personificação da prescrição; a adequação em termos de concentração do princípio ativo e da apresentação; o preencher de uma lacuna quando da inexistência da especialidade farmacêutica (a exemplo de xampus à base de cetrimônio); o destaque do profissional que a utiliza; o sempre ansiado "retorno ao clínico", para comprovar a melhora ou a cura do processo; e, finalmente, o custo, que é, habitualmente, menor que o congênere industrializado.

Para a adoção desta opção de tratamento, é necessário que: se tenha envolvimento com a especialidade; se conheçam veículos, princípios ativos e formas farmacêuticas; se esteja inteirado do eventual surgimento de efeitos colaterais, tegumentares ou sistêmicos; e que se conheça uma farmácia de manipulação magistral de excelente padrão e de total confiança.

Fundamentos da terapia tópica

O escopo do emprego da terapia tópica é aquele de recorrer a componentes potencialmente ativos, incorporados a veículos inertes ou dotados de efeito terapêutico, que facilitem a aplicação e a absorção pela pele. O veículo deve ser escolhido tendo-se em mente a solubilidade do medicamento, a velocidade com que este se libera daquele, o quanto de hidratação da camada córnea é propiciado pelo veículo e as interações (antagônicas ou sinérgicas) entre veículo–princípio ativo–camada córnea.

A eficácia da medicação tópica guarda relação com a absorção percutânea. Algumas variáveis de natureza físico-química e biológica interferem na absorção do medicamento pela pele. Os fatores físico-químicos intervenientes são as interações medicamento–veículo, medicamento–pele, veículo–pele, a concentração do medicamento, a transposição do medicamento entre o veículo e a pele, além do coeficiente de difusão.

Seguramente, o grau de hidratação e, talvez, a temperatura da pele alteram a interação medicamento–veículo–pele. Portanto, adota-se como regra uma prévia hidratação da camada córnea para aumentar o grau de permeabilidade dos medicamentos.

Dentre os fatores biológicos que podem interferir na absorção dos medicamentos, arrolam-se a **faixa etária** (os indivíduos mais jovens absorvem melhor os medicamentos de uso tópico), a **higidez do tegumento** (pele erosada e/ou inflamada absorve melhor os princípios ativos), a **região corpórea** (escroto, fronte, membros torácicos e regiões palmoplantares absorvem melhor os medicamentos empregados em pacientes humanos).

Limpeza da pele

Habitualmente, a superfície da pele dos animais, independentemente da espécie considerada, é revestida por produtos advindos da secreção glandular, ceratinócitos, colonizada por bactérias da microbiota (indígena, patogênica), pó, pólen, esporos fúngicos. Por vezes, a isto se associam ácidos graxos, soro, hemácias, leucócitos, exsudatos, células inflamatórias degeneradas, compondo um manto que recobre a pele e o pelame do animal. Obviamente, a persistência de tudo isto, de forma duradoura, de *per se*, leva a grave comprometimento da higidez tegumentar e a reflexos no mínimo estéticos no animal, podendo-se, inclusive, pressupor que o animal passe a se constituir em potencial fonte de infecção para os contactantes humanos que com ele convivem.

Portanto, antes mesmo do banho, no que se denomina de preparativos a este, é recomendável que se proceda às seguintes medidas:

- Completa escovação do animal, com remoção de pelos enovelados, emaranhados ou encordoados
- Inspeção dos espaços interdigitais, das faces palmoplantares das patas, dos poros e dos meatos acústicos, removendo corpos estranhos, material anômalo ali depositado etc.
- Corte de unhas, garras, aparo de cascos
- Palpação e expressão dos sacos anais, para a posterior remoção, durante o banho, de manchas remanescentes da secreção no pelame
- Tricotomia, apenas do pelame disposto na face interna dos pavilhões e daquele periférico ao poro acústico. Oclusão dos meatos acústicos com algodão, de preferência parafinado, no decorrer do banho (não olvidar de removêlos ao final). Evitar ao máximo a avulsão pilar meatal e a remoção do excesso de cerume, por meio de cotonetes ou pinças, envoltas em algodão, principalmente quando embebidos em álcool, éter, acetona, dentre outros solventes, recorrendo, quando necessário, ao uso de ceruminolíticos previamente amornados. O Quadro 55.1 mostra os princípios ativos contidos em alguns ceruminolíticos.

Para a higienização rotineira dos animais, recorre-se a xampus, condicionadores e sobrengordurantes.

A despeito de se abordar, de forma mais pormenorizada, em itens subsequentes, os tipos, a classificação, a composição, as indicações dos xampus com escopo terapêutico, cabem aqui algumas considerações iniciais sobre os xampus, condicionadores e óleos para frequentes e meras limpezas.

Os **xampus** têm por função remover sujidades, material sebáceo, restos celulares, escamas e, ainda, deixar o pelame macio, brilhante e penteável. Um bom xampu deve propiciar espuma abundante (satisfazendo as expectativas), enxágue fácil e não deixar resíduos. Deve remover todo o supérfluo sem, contudo, levar consigo a oleosidade natural da pele e do pelame.

QUADRO 55.1 Ceruminolíticos das linhas humana e veterinária.

Princípios ativos	Especialidades farmacêuticas
Trietanolamina, hidroxiquinolina, glicocol	Cerumin®, Oto-Cer®
Hialuronidase, lidocaína, neomicina	Otoxilodase®
Propilenoglicol, mentol, lecitina, alantoína	VetriDerm® ceruminolítico para cães
Propilenoglicol, ácidos salicílico e láctico, docussato de sódio	Epiotic®
Ácidos salicílico e láctico	Clean-up®

Destarte, a despeito da qualidade da procedência e da composição, todo e qualquer xampu tem este efeito indesejável. Para animais com tendência a disceratinizações, tal efeito suscita a necessidade de recorrer a condicionadores e a sobrengordurantes. Na atualidade, no Brasil, há dezenas de xampus terapêuticos, associando, além das desejáveis ações ensaboante, surfactante e detergente, uma gama imensa de aditivos,

como perfumes, condicionadores, espessantes, dispersantes, hidrolisados proteicos, a par das substâncias com ação medicamentosa. Contudo, poucos são os xampus à disposição para um simples banho. Isto levou e leva, ainda hoje, a se recorrer a produtos comercializados para uso em humanos. Surge, então, a tradicional assertiva sobre a necessidade de adequação do pH à pele do animal a banhar. O pH da pele canina, por exemplo, é muito próximo do neutro (entre 7 e 7,4), diferindo daquele da pele humana. Em teoria, xampus ajustados à concentração hidrogeniônica da pele humana não se prestariam para o emprego em cães, pois, ao menos temporariamente, afetariam a carga eletrostática da bicamada lipídica superficial e alterariam a barreira interposta fisiologicamente às noxas. Aparentemente, há muito de lenda e folclore acerca desta eventual ação indesejável, pois o amplo emprego, no cotidiano da vida dos nossos pacientes, sem a constatação dos tais efeitos aparentemente não corrobora a preocupação teórica.

Quando da escolha do xampu de uso rotineiro e desprovido de ação terapêutica, deve-se ter em mente que:

- Xampus com ação meramente ensaboante agem bem em água mole. Na chamada água dura, tais xampus depositam uma camada de sais de cálcio e de magnésio. Isto é minimizado ou evitado com agentes dispersantes, adicionados à formulação, que têm por função a ligação com os íons cálcio, magnésio e de metais pesados
- Xampus com ação detergente são aqueles surfactantes ou emulsificantes sintéticos, a exemplo dos sais de lauril-sulfato. O lauril-éter-sulfato de sódio é potencialmente menos irritante que o congênere lauril-sulfato de sódio. A despeito de não reagirem com a água dura, eles são agentes de limpeza menos eficazes que os ensaboantes, isto é, seus efeitos são minimizados pelos aditivos. Após o emprego dos detergentes, que tornam os pelos mais secos, deve-se recorrer aos condicionadores. Os glicóis, o éster do glicerol, os derivados da lanolina e os óleos são considerados excipientes emolientes ou **sobrengordurantes** (*superfattening*) que previnem a completa remoção da oleosidade natural ou que a repõem, tornando o pelame luzidio, lubrificado e mais facilmente penteável.

Os **condicionadores** ou cremes rinses têm como objetivos:

- Reduzir a eletricidade estática, evitando o eriçamento e o emaranhamento piloso (pelame primário)
- Encorpar o pelame, mormente o secundário
- Suplementar o pelame com óleos e ácidos graxos
- Carrear e liberar bases medicamentosas no tegumento por meio de veículo que não é removido pelo enxágue.

Normalmente, o pelo mantém uma neutralidade elétrica com discreta tendência a eletronegatividade. Após o banho, mormente em animais de pelame seco, mantidos em ambientes de baixa umidade relativa ou submetidos a constante escovadura, tem-se um incremento de carga elétrica negativa. Isto gera, em pelos adjacentes carregados isoeletricamente, o fenômeno de eriçamento.

Os condicionadores, habitualmente conhecidos como cremes rinses, por sua vez, são substâncias surfactantes anfóteras ou catiônicas (carregados positivamente) que neutralizam a carga elétrica negativa. Ainda por serem um tanto quanto ácidos, podem endurecer a ceratina e remover resquícios de água dura. Por serem dotados de componentes oleosos, propiciam um pelame luzidio, assentado e penteável.

Finalmente, os ***oil rinses*** são indicados no pós-banho para repor e restaurar a oleosidade natural, removida pelo emprego dos xampus. Por serem emolientes, propiciam brilho e maior facilidade na penteação. Têm, também, a propriedade de minimizar a descamação depositada e evidenciada na pele e no próprio pelame. Habitualmente, requerem diluição em água, pois, se aplicados sem diluir, tornam o pelame muito untuoso. São comercializados em emulsões óleo–água para posterior diluição ou para o espargimento direto na pele e no pelame. Frequentemente se incorporam ácidos graxos essenciais a estes produtos, propiciando a sua absorção percutânea.

Banho

O comezinho ato de se banhar, façanha aparentemente singela e fácil, tem poucos mistérios; todavia, alguns

cuidados e recomendações devem ser ressaltados.

Dentre os criadores de animais de guarda e companhia, adere-se e procede-se ao chamado “banho seco”, visando evitar a trabalhosa secagem dos animais de pelame longo. Recorre-se a “produtos especiais”, comercializados em lojas e estabelecimentos especializados, a exemplo de talcos, de pós com ácido bórico, polvilhados por sobre o corpo e, a seguir, removidos. Visa-se, assim, obter uma certa limpeza e brilho. Contudo, deve ser empregado em situações especiais quando se necessita de uma rápida e superficial limpeza cosmética. O “banho seco” na verdade é totalmente ineficiente. Corriqueiramente se denota um aumento na eletricidade estática do pelame, assim como evidente ressecamento. Na verdade, ele não substitui o banho tradicional.

O banhar se inicia com a completa molhagem do animal, poupando, no seu início, apenas a região da cabeça, evitando-se, assim, um precoce chacoalhar corpóreo. O xampu ou sabão em barra não agressivo, não medicamentoso, hidratante e hipoalergênico, se possível, é aplicado nas regiões cervical e toracolombar dorsal. Com auxílio de mais água, inicia-se o ensaboamento. Deve-se evitar a deposição de um excesso de produto face a eventual irritação cutânea, a dificuldade de remoção e ao custo decorrente do desperdício. Chega-se, inclusive, a recomendar uma diluição prévia do xampu (1:5 a 1:10) em água. O ensaboamento, obtido à custa de vigorosa esfregadura, deve ser evitado em animais de pelame longo devido ao embaraçamento piloso que disto advém. A esfregadura em animais de pelame curto geralmente não propicia maiores problemas, mormente se executado no sentido do crescimento do pelo. No sentido contrário pode desencadear em cães Dalmacianos, Dobermans e Rottweillers uma indesejável foliculite irritativa pós-banho.

A cabeça deve ser o último segmento corpóreo a ser ensaboado, atentando, respectivamente, para as proteções ótica e óptica, prévia e concomitante. A última pode ser conseguida com o cerramento palpebral, manual ou com a colocação, por sobre os olhos, de uma toalha (de mão) de lavabo, evitando-se, assim, as indesejáveis conjuntivites pós-banho e o condicionamento aversivo do animal a fato que o molesta.

O Quadro 55.2 apresenta uma sinopse dos xampus e sabonetes recomendados como agentes de limpeza e de hidratação.

QUADRO 55.2 Sinopse dos xampus e sabonetes recomendados como agentes de limpeza e de hidratação.

Agentes	Generalidades
Sabões	Sais de sódio ou potássio de ácidos graxos Ação: emulsificação de material oleoso e sebáceo da pele, com a água removendo sujidade Efeitos colaterais: reação alcalina com subsequente irritação tegumentar
Detergentes	Substitutos dos sabões, causando pouca irritação, mesmo em peles sensíveis. Efetivos na remoção de material graxo e de secreções glandulares Exemplos: Palmolive® líquido
Sabões e xampus com pH ajustados	Substitutos, na linha humana, dos sabões tradicionais, com efetiva ação emoliente, causando pouca irritação. Efetivos e, habitualmente, inócuos na rotina de manejo. Exemplos: Dove® (sabonete em pedra, xampu); Xampu Johnson Baby®
Xampus veterinários umectantes e hipoalergênicos	Substitutos dos sabões, formulados especificamente para a linha de produtos veterinários, com ações umectante e hipoalergênica, contendo: • Umectantes e emolientes (lactato de sódio, essência natural de óleo de coco) e ácidos graxos essenciais • Hylyt* efa (DVM)

	• Emolientes (água purificada, cloreto de sódio, glicerina, ácido láctico, ureia): Allergrom®, Allerderm® (VIRBAC)

Após o ensaboamento sucede, então, o enxágue cuidadoso não só do pelame, mas também da pele subjacente, mormente em áreas de difícil acesso (axilar, faces palmoplantares dos membros, coccígea ventral) e daquelas que o animal reluta em permitir (inguinal, periescrotal e perianal). A água, tanto no pré-banho como no enxágue, deve ser abundante. Devem-se evitar os "banhos de imersão" em continentes fechados, o que, nos animais machos de raças pequenas, geralmente leva às dermatites escrotais de contato, pela persistência do sabão e do autotraumatismo que causa. A água do final do enxágue deve estar límpida para configurar a total remoção do xampu ou sabão. Habitualmente, o tempo do enxágue, relativamente àquele despendido no ensaboamento, é o dobro ou o triplo. Na água do enxágue, podem-se adicionar condicionadores, sobrengordurantes etc.

Segue-se a secagem manual com toalhas ou com secadores elétricos (caseiros ou daqueles próprios para estabelecimentos de banho e tosa) na dependência do porte, tipo de pelame e índole do animal. Deve-se ressaltar que a secagem com jato de ar quente pode agravar tendências a quadros de esteatose, disceratinização e de prurido crônico. Não se deve olvidar da remoção dos tampões óticos.

Complicações pilosas no pré- e no pós-banho

Com frequência se depara com pelos emaranhados enovelados ou encordoados, com a presença de goma de mascar, tintas, piche etc. aderidos ao pelame. A tentação para uma tricotomia, localizada ou total, deve ser substituída pelo bom senso e pela adoção de algumas medidas práticas, exequíveis e eficazes. Piche, tinta, zarcão podem ser radicalmente retirados com tricotomia após a secagem e/ou endurecimento do material. O piche pode ser embebido com óleos vegetais ou emolientes, visando ao seu amolecimento, para uma subsequente remoção com água e sabão. Em pequenas áreas, pode-se recorrer ao éter. Não se deve empregar removedores de pintura, solventes orgânicos etc., a exemplo do querosene, terebintina, gasolina e similares. A goma de mascar, por sua vez, é mais facilmente removida após ser intensivamente friccionada com pedras de gelo.

CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE AS PREPARAÇÕES DERMATOLÓGICAS

Após tecer as considerações iniciais, relacionadas à higiene tegumentar, enfocar-se-á na aplicação de substâncias químicas (medicamentos) na superfície cutânea, que, além do tratamento de dermatoses *per se*, tem como fulcro a proteção e a manutenção da higidez da pele e dos fâneros. Conjuga-se, para a obtenção do efeito terapêutico desejado, a concentração da substância ativa e do veículo/excipiente utilizado. A substância química a ser utilizada pode ter ação distinta da ansiada, mesmo em concentração idêntica, de acordo com a utilização, sob a forma de pó, solução, creme ou pomada. O aspecto morfológico do quadro dermatopático deve, também, ser norteador do tratamento; portanto, deve-se, previamente, caracterizá-lo como agudo, subagudo ou crônico.

No *Capítulo 2* foram apresentadas noções gerais sobre fórmulas e formas farmacêuticas. Neste capítulo, ênfase será dada àquelas de interesse dermatológico e alguns conceitos serão retomados.

Veículo e excipiente

Veículo e excipiente são meios nos quais se dissolve o princípio ativo, sendo, em geral, o primeiro empregado para líquidos e o segundo, para sólidos. São eles:

- **Sólidos pulverizados**: aqui se arrolam os inorgânicos, como talco (silicato de magnésio), carbonato de cálcio, bentonita (silicato de alumínio) óxido de zinco, calamina (óxido de zinco e de ferro em pequena proporção), e os orgânicos, a exemplo do amido, gelatina e dos sais do ácido esteárico
- **Líquidos e semissólidos**: dentre os líquidos, a par da água, incluem-se álcool, éter e acetona. O propanotriol (glicerina) é solúvel em água e em álcool, sendo o líquido de maior viscosidade. Como agente

emulsificante, viscoso, tem-se a trietanolamina

- **Óleos vegetais**: congregam-se os ésteres do propanotriol com ácidos graxos, oleicos, linólicos, linoleicos, aráquicos (óleos de amêndoas, amendoim, oliva, rícino, linhaça ou sésamo)
- **Polissorbatos**: incluem-se ácidos graxos esterificados com sorbitol, as ceras (ésteres de ácidos graxos com alcoóis superiores) e a lanolina (obtida da lã de ovinos), rica em colesterol. Pela facilidade com que esta última se mistura ao manto lipídico cutâneo, pela capacidade de absorver água (até cerca de três vezes o seu peso) e por facilitar a penetração de substâncias ativas, é muito empregada, mormente sob forma anidra ou já hidratada. Já a chamada cera comum, por vezes empregada, é aquela provinda de favos de abelhas
- **Graxas minerais e óleos**: são derivados do petróleo, hidrocarbonetos acíclicos, a exemplo do óleo mineral, petrolato (vaselina) ou vaselina líquida. De difícil rancificação e por sua consistência, a vaselina é um dos principais veículos empregados, geralmente associada à lanolina, o que aumenta a incorporação hídrica. Aqui se inclui a pouco empregada parafina
- **Polietilenoglicóis**: também conhecidos como carbowaxes, são produtos de síntese, comparáveis à parafina, com pesos e consistências distintos (líquido – carbowax 400; untuoso – 1.500; e sólido 4.000). Os polietilenoglicóis são hidrossolúveis, emulsíferos, solventes de várias substâncias químicas
- **Propilenoglicol**: este líquido, viscoso, claro, praticamente inodoro, absorvedor de água, foi e é muito empregado como umectante e solvente (em terapia de sarnas) de acaricidas. Em soluções aquosas, em concentrações razoáveis (50 a 60%), pode ser empregado como oclusivo em ceratoses dos pontos de apoio.

Formas farmacêuticas

A forma farmacêutica é o estado físico (sólido, líquido ou gasoso) em que o medicamento se apresenta e/ou formato que toma após a manipulação (ver *Capítulo 2*). As formas de maior interesse em preparações dermatológicas são comentadas a seguir.

Pós

Pós são sólidos inorgânicos, aplicáveis sobre a pele, em fina camada, visando à absorção de gordura e suor e à ampliação da área de evaporação. Podem ser adicionados à água, usando-se então como rinse, e a unguentos, formando as pastas (teor de pós acima de 20%).

Os pós dermatológicos são substâncias pulvéreas consideradas inertes. Quanto à origem, têm-se os pós de **origem vegetal** (amido, licopódio, sagu), de *origem animal* (terra sílica) e aqueles de **origem mineral** ou preparados por síntese química (calamina, carbonatos de cálcio, de magnésio ou de zinco, dióxido de titânio, estearatos de alumínio, de magnésio ou de zinco, óxido de zinco, talco, sulfatos de alumínio ou de potássio sílica).

Alguns dos pós são inertes, a exemplo do talco, amido, óxido de zinco, tendo ação física, enquanto outros (enxofre) são ingredientes ditos ativos, possuindo efeito antimicrobiano. Dentre os pós mais empregados como veículos, em preparações magistrais, incluem-se o talco (silicato de magnésio), os carbonatos de cálcio ou de magnésio (concentração de até 25%), os estearatos de zinco (25%) ou de magnésio (10%) e o óxido de zinco (40%).

Em dermatologia veterinária, os pós não são muito empregados; todavia, têm indicação como protetores, absorvedores de água (secagem) e, ainda, ampliadores da superfície de evaporação da pele em algumas espécies animais. Em termos gerais são recomendados como descongestionantes, calmantes e antipruriginosos.

Encontram-se à disposição dos médicos-veterinários, no comércio, especialidades farmacêuticas sob a forma de pós com efeito ectoparasiticida (“talco antipulgas”), antimicrobiano (ácido bórico) ou antifúngico (econazol, miconazol e clotrimazol).

Previamente ao seu emprego, a pele deve ser higienizada e seca. São mais indicados em animais de pelame longo face à maior retenção neles observada, permitindo ação mais duradoura. Como efeitos indesejáveis, quando do seu emprego, arrolam-se: o excessivo ressecamento da pele, a possibilidade de sujarem o ambiente, a breve permanência sobre o corpo (face ao espojar dos animais, ou quando aplicados em

animais de pelo curto), o efeito inestético, simulando as escamas das disceratinizações, a potencial possibilidade de ingestão, quando da auto-higienização pela lambedura, e, ainda, o fato de poderem levar a processos irritativos do trato respiratório superior dos proprietários.

Soluções

Sob esta denominação englobam-se produtos da dissolução de qualquer substância em determinado líquido, formando um sistema homogêneo ou, ainda, líquido que contém uma ou mais substâncias dissolvidas. A despeito de poderem existir diversas substâncias mescladas, consideram-se, basicamente, dois componentes distintos: os solventes de natureza líquida e o solvido, ou seja, a substância sólida. Quando se compõem de dois líquidos miscíveis, considera-se como solvente aquele que está em maior quantidade.

Classificam-se as soluções em: aquosas (hidróleos), alcoólicas (alcóleos) simples e extrativas ou tinturas, etéreas (eteróleos), dentre outras (gliceróleos, sorbitóleos) de menor interesse em dermatologia.

Dentre as soluções aquosas oficinais de maior utilização em clínica dermatológica veterinária, incluem-se aquelas de:

- Permanganato de potássio (1:10.000 a 30.000)
- Hipoclorito de sódio (líquido de Dakin)
- Acetato de alumínio 5% (solução de Burow)
- Acetatos de alumínio e de chumbo (solução de Burow modificada).

Arrolam-se, também, as soluções aquosas que veiculam antissépticos, carrapaticidas, adstringentes, antimicóticos, acaricidas etc.

Como soluções alcoólicas oficinais, de uso tradicional em Medicina Veterinária, têm-se a solução alcoólica de Whitfield, as tinturas de benjoim simples e composta, as essências de citronela, amêndoas, bergamota, dentre inúmeras outras.

Como atividades das soluções, têm-se, na pele sã, a evaporação da água pelo calor próprio do corpo e, consequentemente, a queda da temperatura da pele, que, por sua vez, acentua o mecanismo de termorregulação. Já em peles inflamadas/ou exsudantes, acentuam-se tais fatos, evaporando a água não só contida na superfície como nas camadas superiores, reduzindo-se o edema e o eritema pela vasoconstrição. Se à água forem incorporados princípios ativos e substâncias com ações antissépticas, antimicótica, antibiótica etc., uma vez havida a evaporação da água, retêm-se os solvidos na superfície que são, então, diluídos no continente hídrico da pele.

O fenômeno da evaporação é muito mais célere quando do emprego das soluções alcoólicas ou etéreas, obviamente obtendo-se um resfriamento mais intenso da pele, já que a temperatura de evaporação destes solventes é inferior àquela da água. São, todavia, estas soluções alcoólicas pouco indicadas em pele irritada, esfolada, escoriada, face à ardência que induzem.

Dentre as formas farmacêuticas empregadas pelo médico-veterinário, as soluções dispõem-se como uma das mais prescritas. Quiçá, apenas os xampus são mais utilizados relativamente às soluções. Boa parte delas pode, inclusive, ser preparada pelo próprio proprietário, mormente aquelas em que se emprega a água (filtrada ou fervida) como solvente ou veículo de medicamentos oficinais ou de especialidades farmacêuticas. Nestas condições, deve o profissional prescrever, de forma clara e detalhada, as orientações de preparo e aplicação ao proprietário ou tratador do animal.

Loções

O termo **loção** tem sido empregado para as soluções ou suspensões de uso tópico, friccionadas sobre a área a ser tratada. Geralmente esta forma farmacêutica possui como veículo o álcool. Na atualidade, empregam-se o propilenoglicol e a água com pouco álcool ou mesmo sem adição do álcool.

Sinteticamente, consideram-se as loções como líquidos em que o princípio ativo é dissolvido ou suspenso. Algumas loções são consideradas como pós líquidos, pois, uma vez ocorrendo a evaporação do líquido, mormente do álcool, remanesce sobre o tegumento uma tênue camada do pó. Face ao seu conteúdo aquoso ou

alcoólico, elas são mais ressecantes que os linimentos, ricos em óleos.

Na dependência da base, as loções podem ser antipruriginosas, secantes etc.

Em Medicina Veterinária, as loções têm sido empregadas como veículos de enxofre, adstringentes, antipruriginosos (corticosteroides: hidrocortisona 1%, betametasona 0,1%; anti-histamínicos: difenidramina com calamina e cânfora, anestésicos e antipruriginosos: pramaxina a 1% em aveia coloidal), antifúngicos (como a modernosa malaleuca), *Aloe vera*. Como regra básica geral, indicam-se as loções para dermatoses exsudativas, evitando seu emprego naquelas dermatopatias de decurso crônico, com pele ressecada. As limitações do emprego das loções em dermatologia Veterinária envolvem a necessidade de prévia tricotomia da área a ser tratada, a possibilidade de sujar mobiliário e roupa dos proprietários e o fato de serem "ingeridas" pelos animais medicados subsequentemente à lambedura.

Emulsões,[1] pomadas,[2] pastas, unguentos[3] e cremes

Estas formas farmacêuticas têm uso relativamente limitado em veterinária; em geral são empregadas em pequenas lesões cutâneas, mais comumente com acaricidas, antimicrobianos, anti-inflamatórios e agentes bloqueadores de radiação actínica.

Teoricamente se constituem em formas muito eficazes para áreas que necessitam de ação umectante ou ceratolítica. Do ponto de vista prático são mais aplicadas em áreas localizadas (plano nasal, patas, sobre os pontos articulares, meatos acústicos externos e pavilhões).

Emulsões são misturas de substâncias oleosas com água, empregando-se um agente emulsificante ou tensioativo[4] (molécula anfifílica – parte desta sendo solúvel em água e parte em óleo). As emulsões resultam da dispersão de um líquido aquoso ou oleoso em outro líquido, respectivamente oleoso ou aquoso. Portanto, existem emulsões de água em óleo (A/O) ou de óleo em água (O/A). A composição básica das emulsões as situa entre os grupos de loções e unguentos, ou seja, são mais consistentes que as loções e menos que os unguentos; assemelham-se aos cremes.

As emulsões água/óleo e óleo/água são empregadas como veículos; todavia, a primeira (óleo em maior quantidade) "perde" a água de forma lenta. Já a segunda (óleo/água) – quando a água está em maior quantidade – "perde" a água rapidamente, sendo, consequentemente, refrescante (exemplo – *cold cream*). A título de exemplo, têm-se como emulsão água/óleo os cremes evanescentes e a formulação escabicida (atenção: totalmente contraindicada em felídeos):

- **Benzoato de benzila**: 250 mℓ
- **Trietanolamina**: 0,5 mℓ
- **Ácido oleico**: 2 g
- **Água destilada**: q.s. 2 mℓ

Nesta fórmula, o benzoato de benzila (agente lipofílico) representa a fase oleosa.

As emulsões, independentemente dos princípios ativos vinculados, têm notável efeito anticongestivo, face à indução de ativa perspiração cutânea. Têm, ainda, como característica a facilitação da penetração de princípios ativos que transportam, de forma mais ou menos profunda, na dependência da aplicação sucedida de fricção ou sem esta.

O conceito ou definição de **pomadas** tem variado, em muito, com o tempo, com o país e com o autor. Esta variação conceitual provoca embaraços a quem as prescreve. Entrementes, em termos gerais, subentendem-se as pomadas como preparações de uso externo, exclusivamente ou quase que inteiramente constituídas por um ou mais corpos gordurosos de consistência mole. Dentre as dezenas de corpos gordurosos, incluem-se a lanovaselina, compondo as pomadas simples (extremamente oleosas, de remoção difícil), os polietilenoglicóis – 1.500 ou 4.000 (pomada PEG – composta de uma mescla de polietilenoglicóis, aparentemente gordurosa, porém hidrossolúvel e facilmente removível) –, plastibase, banha, cera, lanetes, manteiga de cacau, monoestearato de glicerila, parafina sólida etc.

Classificam-se as pomadas como oleosas, hidratadas, hidro-oleosas etc. Às pomadas podem-se incorporar antissépticos, adstringentes, redutores, ceratolíticos, corticosteroides etc.

As pomadas com substâncias gordurosas hidrófobas têm seu efeito terapêutico resultante da congestão por elas induzida. A gordura ou os produtos gordurosos, que constituem esta forma farmacêutica, por serem homogêneos, impedem a perspiração (embora esta não seja tão evidente na grande maioria das espécies de animais domésticos), resultando na embebição das camadas córnea, espinhosa e mesmo da derme, pela água que deveria ser eliminada pelo organismo. Esta ação congestiva propiciada pelas pomadas pode ser incrementada pela incorporação de umectantes[5] (5 a 10%) e, ainda, pelo recobrimento do local tratado com material impermeável, a exemplo do plástico, constituindo os chamados *pensos oclusivos*.

Por serem as pomadas bastante congestivas, mormente aquelas com corpos gordurosos hidrofóbicos, reserva-se seu uso às dermatites de decurso crônico e quando se anseia introduzir na pele produtos medicamentosos. Daí a contraindicação do seu emprego em dermatopatias agudas ou subagudas.

As pomadas, na atualidade pouco usadas em clínica veterinária, foram largamente empregadas pela facilidade de aplicação, pela proteção mecânica, pela capacidade de amaciamento da pele. Todavia, seu uso foi gradativamente desencorajado por deixar o pelame graxento quando não se procedia à tricotomia prévia, pela ação oclusiva nem sempre desejada, pela retenção térmica e pela lambedura por parte do animal medicado.

As **pastas** são misturas graxas com 20 a 50% de pós. Agem como absorventes, protetoras e emolientes. Têm, ainda, ação descongestionante devido à permeabilidade e à porosidade. Destarte, as substâncias ativas a elas incorporadas têm ação menos intensa relativamente àquela das pomadas.

Os **unguentos** (inguento) são formas farmacêuticas, de uso externo, de escassa consistência, tendo por base substâncias gordurosas (vaselina, lanolina, lanovaselina etc.) e resinosas, às quais se incorporam princípios ativos.

Já os **cremes** são preparações de uso tópico constituídas por um ou mais corpos gordurosos emulsionados com água (30 a 60%) em batedores de alta velocidade. À semelhança das emulsões, há cremes do tipo óleo em água (a grande maioria dos cremes) e do tipo água em óleo, necessitando, na sua elaboração, de emulsionantes hidrossolúveis ou oleossolúveis.

Segundo alguns farmacêuticos, os cremes óleo/água são bem mais aceitos na pele, em contrapartida aos congêneres água/óleo, sendo, ainda, mais penetrantes. Todavia, ao que se sabe, ambos os cremes são bastante bem tolerados, desde que não haja flogose cutânea, sendo as diferenças de penetrabilidade bem pouco significativas.

Os unguentos e os cremes lubrificam e amolecem a pele áspera, propiciando, ainda, uma cobertura protetora que reduz o contato com o meio, podendo, também, mormente os oclusivos, reduzir a perda de água. Podem servir para o "transporte" de princípios ativos através do óstio folicular e por mantê-los em íntimo contato com a camada córnea. Ambas as formas farmacêuticas são comumente usadas como veículos de princípios ativos (Otomax®, Panolog®, Solvaderm®). Têm a vantagem de ser facilmente aplicáveis, propiciar proteção mecânica, suavizar e amaciar a pele. Dentre as devantagens de seus empregos, enumeram-se a retenção de sujeira aderida, a oclusão ostiofolicular, acarretando, pela ação comedogênica, a ocorrência de foliculite e de furunculoses. Devem ser empregados com massageamento do local várias vezes ao dia.

Coloides/géis, sóis e aerossóis

São formas farmacêuticas em que uma substância, da fase dita dispersa, se encontra distribuída em um meio (fase dispersiva). As partículas da primeira das fases são maiores que uma molécula cristaloide, todavia não são suficientemente grandes para se precipitarem pela ação gravitacional. Há variações em função da fase dispersiva; assim, quando esta é gelatinosa em sua consistência, o coloide é denominado **gel**; quando gasosa, de **aerossol**. Em dermatologia humana se utilizam muito, na atualidade, os coloides, mormente os sóis e aerossóis para uso cosmetológico.

Em Medicina Veterinária, os géis são compostos por distintas combinações de propilenoglicol, propilenogalato, carboxipolimetileno, tetra-acetato dissodiometileno diamina, com ajustamento da concentração hidrogeniônica. Os géis se caracterizam como bases tixotrópicas, sem cor, não gordurosas e hidromiscíveis; assim, são muito agradáveis ao dono e ao animal tratado. São, por isso, preferidos relativamente às outras formas, como os cremes e unguentos, pois ultrapassam a barreira do manto piloso sem desordenar, sujar ou deixá-lo pegajoso. São a eles incorporados componentes ativos, principalmente o peróxido de benzoíla,

empregando-se em quadros de ceratose folicular e de intensa deposição de comedos. Por serem muito mais bem aceitos cosmetologicamente do que cremes e unguentos e por incorporarem qualquer outro princípio que se estabilize nessa forma, têm seu uso em pleno crescimento na rotina da clínica.

Sob o mesmo enfoque se incluem os *sprays* para a aplicação de loções de uso tópico. Na clínica dermatológica veterinária, recorre-se aos *sprays* para o tratamento de grandes aéreas corpóreas, quando se deseja, tão somente, a aplicação em áreas hirsutas ou alopécicas e de pequenas dimensões diretamente na pele. Em países do Hemisfério Norte, é comum a aplicação de rinses por meio da aspersão. Recorre-se também a *sprays* para aplicação de umectantes, emolientes, repelentes de parasitos, antipruriginosos, em lesões localizadas.

Já se dispõe de *sprays*, para uso em caninos e felinos, com atividade antimicrobiana propiciada pela clorexidina a 4%, hexitidina a 1,5%; com ação antipruriginosa relacionada à hidrocortisona a 1%, à fenidramina a 2%, à pramoxina a 1%, à prednisona, ao extrato de hamamélis e mentol e, inclusive, ao alcatrão.

ALGUNS DOS RELEVANTES PRINCÍPIOS ATIVOS DE USO TÓPICO AGRUPADOS SEGUNDO SUAS AÇÕES

Adstringentes

Sob esta denominação, incluem-se aqueles que precipitam proteínas, geralmente não penetrando profundamente. Como efeito ansiado, os adstringentes diminuem a exsudação e secam as áreas lesadas. São indicados em dermatoses agudas, subagudas e em quadros dermatopáticos crônicos plenos de exsudatos. Podem ser de origem vegetal, provindos de plantas, a exemplo do carvalho, sumagre, hamamélis e sarça, ricas em tanino, com ação extremamente potente. Por vezes causam grave irritação, levando inclusive a fenômenos erosivos cutâneos. Incluem-se, dentre os adstringentes, alguns sais (acetato de alumínio, permanganato de potássio e nitrato de prata) e ácidos (ácido acético).

O acetato de alumínio (8,7%), geralmente formulado em solução aquosa, em associação com o acetato de chumbo (15%), constitui-se no líquido (ou solução) de Burow modificado, empregado em diluições de 1:10 a 1:40. No Brasil é, habitualmente, formulado em farmácias magistrais; já nos EUA, é adquirido como especialidade farmacêutica (Domeboro® – Bayer). É recomendado por suas ações adstringente, calmante, descongestionante, antisséptica, secante, antipruriginosa e acidificante. Tem ampla utilização nas prescrições dermatológicas na veterinária paulista, pois é muito bem tolerado, e por não manchar a pele, pelame e fômites, tal como se passa quando do emprego do permanganato de potássio. É muito bem indicado em piodermites, superficiais ou profundas, exsudativas. Há que se atentar para o efeito colateral sistêmico, traduzido pelo saturnismo, por vezes observado quando da ingestão da solução pelo animal tratado.

O nitrato de prata, em solução a 0,25%, é também indicado como adstringente, antisséptico e coagulante. Pode ser aplicado de forma frugal, em pequenas quantidades, embora frequentemente. Tem como efeito indesejável o manchar de escuro (mancha pigmentar exógena). Em solução ou em lápis a 5%, é empregado em neoformações, tais como as verrugas, isto pela sua ação, agora cáustica.

O ácido acético, em solução aquosa de 0,25 até 0,5%, é também um eficiente adstringente, acidificante e secante. Pode ser elaborado em casa, diluindo vinagre branco (1 parte) em água (9 partes). Em soluções ou tinturas, em concentrações de 1 a 10%, tem ações antipruriginosa, rubefaciente, cáustica e antisséptica.

O permanganato de potássio, empregado de há muito em soluções diluídas imediatamente antes do uso, desde 1:1.000 até 1:40.000, é um potente adstringente, antisséptico e antibacteriano. Aplica-se sob a forma de compressas úmidas, irrigações ou pedilúvio. Como efeito indesejável, quando de seu emprego, pode-se evidenciar o manchar da pele e do pelame e o enrijecimento da pele. Na atualidade não é de fácil aquisição, pois, pelo seu emprego no fabrico de drogas ilícitas, tem tido sua comercialização bastante restringida.

Emolientes e umectantes

Sob a designação emoliente, incluem-se os agentes que amaciam, lubrificam e suavizam a pele. Já os

umectantes têm a propriedade de aumentar o teor hídrico do estrato cutâneo, corrigindo a indesejável secura, secundária a algumas dermatoses, inclusive aquelas de origem iatrogênica.

Em Medicina Veterinária não é muito empregada a aplicação de emolientes sob a forma oclusiva; destarte, é tradicional e corriqueiro em Medicina Humana, pois tem uma eficácia superior àquela verificada pela aplicação não oclusiva.

Os emolientes podem ser de origem vegetal (óleos de oliva, algodão, milho ou amendoim), animal (toucinho, lanolina anidrótica, lanolina hidratada 25 a 30%, óleo de baleia), provindos de hidrocarbonetos (parafina, vaselina) ou de ceras (branca, amarela) de abelhas ou de espermacete.

Os emolientes, mormente na sua forma oclusiva de emprego, reduzem a perda hídrica transepidérmica. São aplicados imediatamente após a saturação hídrica do extrato córneo (compressas úmidas, imersão em água), recobrindo então a área-alvo, por sobre a qual se apõem um plástico fino e, por fim, uma bandagem (como um curativo comum).

Desseborreicos

Devido à grande frequência de quadros, primários ou secundários, incluídos no complexo seborreia e nas disceratinizações, na rotina da clínica dermatológica, os desseborreicos ou antisseborreicos são extremamente empregados, havendo hoje um sem-número de especialidades farmacêuticas e de formulações manipuladas visando à terapia destes quadros.

Os desseborreicos podem ser empregados sob a forma de unguentos, cremes, géis ou loções. Destarte, o que habitualmente se prescreve, face à sua eficácia, são xampus ou os rinses umectantes. No item referente aos xampus, tecer-se-ão maiores comentários sobre classificação, indicações e o modo de aplicação destes.

Antipruriginosos

Sob esta denominação se incluem algumas das substâncias químicas empregadas para minimizar os processos pruriginosos. Tais substâncias, de uso tópico, têm um efeito efêmero e, portanto, não são muito eficazes. O chamado prurido é o sintoma cardeal, comum a inúmeras dermatoses; portanto, não basta apenas combatê-lo. É necessário que se atue na causa de base, o que, aliás, é o mais difícil em quadros dermatopáticos em que as lesões e os sintomas a elas afeitos são localizados e de pequenas dimensões. Os medicamentos antipruriginosos, nas formas em que são comercializados, são relativamente eficazes.

O mecanismo de ação do antipruriginosos envolve:

- Diminuição da magnitude do prurido pela remoção, inativação ou depleção dos seus mediadores. Isto é obtido pelo uso de xampus (removendo substâncias irritantes, alergênicas ou pruridogênicas *per se*), adstringentes (desnaturando proteínas) e corticosteroides (interagindo nos mastócitos)
- Substituição da sensação de prurido por outra, tal como o frio ou o calor. O frio, ou o resfriamento da pele, tende a diminuir o prurido e o calor. De início, diminui o limiar de prurido; todavia, se for mantido por um tempo mínimo necessário, à temperatura apropriada, ter-se-á o persistente e ansiado efeito antipruriginoso. Portanto, com ambos os fenômenos, diametralmente opostos, ter-se-á a elevação do limiar de prurido. Para tanto pode-se empregar em compressas úmidas ou em imersão, em água fria ou bem quente, fórmulas contendo mentol (0,25 a 2%), cânfora (1 a 5%) ou timol (0,5 a 1%). Recorre-se, ainda, às suspensões com ação antipruriginosa e descongestionante, como a tradicional “pasta d’água” (manipulando, em partes iguais, 50 g de óxido de zinco, talco, glicerina e água de cal). Considera-se que 200 g de “pasta d’água” são necessários para a aplicação em toda a superfície cutânea de um homem adulto; daí se faz a extrapolação da quantidade necessária para os pacientes dos médicos-veterinários. Lança-se mão, também, dos banhos, parciais ou gerais, com amido ou aveia (50 g para 15 ℓ de água), imergindo parcial ou completamente o animal
- Evitação de fatores externos indesejáveis à integridade tegumentar, tais como o autotraumatismo, pelo morder, coçar, lamber ou esfregar; pelas mudanças bruscas, térmicas e de umidade e os irritantes ambientais. Isto é obtido pelo emprego de bandagens, colares, protetores, sob a forma de roupa, capa, impermeáveis etc.

- Anestesia das terminações nervosas periféricas, por meio de anestésicos locais (pramoxina, benza, prilo, tetra ou lidocaína). Estes anestésicos têm como limitações: ação muito curta, pouca eficácia em quadros pruriginosos crônicos e pouca capacidade de penetração, além de serem altamente sensibilizantes. São formulados sob a forma de cremes, soluções, geleias, pomadas, géis e sóis. Na verdade, têm indicação maior em lesões confinadas, dolorosas e em procedimentos semiológicos armados
- Aumento do limiar de prurido, pela umectação ou pelo refrescamento da pele. A pele xerótica, asteatósica, fruto de enfermidade disceratinizante ou por mecanismo iatrogênico, tem seu limiar de prurido rebaixado. Obtém-se o efeito antagônico empregando-se os umectantes e os emolientes (ácidos graxos, glicerina, ureia, aveia coloidal).

Antimicrobianos

Os antimicrobianos, como visto no *Capítulo 33*, podem ser classificados em inespecíficos (antissépticos e desinfetantes) e específicos (antibióticos e quimioterápicos). Em particular, considera-se como antissépticas aquelas substâncias usadas no tratamento e profilaxia antimicrobiana em tecidos do organismo, pele e mucosas, inibindo a reprodução ou a velocidade de crescimento dos microrganismos nestes locais (ver *Capítulo 34*). Em referência aos fômites ou objetos inanimados, emprega-se o termo desinfetantes.

A seguir, são apresentados os principais antissépticos de uso em dermatologia:

- **Alcoóis**: estes agem precipitando proteínas e desidratando o protoplasma. Têm ação múltipla, como bactericidas, adstringentes e rubefacientes. Todavia, por serem irritantes, não têm grandes indicações de uso em áreas erosadas e processos flogísticos agudos. Os alcoóis etílico, a 60 ou 70%, e o isopropílico, a 90%, são aqueles mais eficazes como bactericidas, em temperatura corpórea acima de 30°C, após 1 a 2 min
- **Ácido acético**: antisséptico fraco, diluindo-se, habitualmente, em água a 5%. Nessa concentração, atua sobre estafilococos coagulase-positivos, em cerca de 5 min. Em concentração de 2,5%, atua, em 1 min, sobre *Pseudomonas aeruginosa*. Nessa mesma concentração (habitualmente se dilui em partes iguais o vinagre branco em água), age muito bem sobre leveduras do gênero *Malassezia*. Pode ser empregado, topicamente, no meato acústico externo (a 0,25 a 0,5%) como ceruminolítico, acidificante ou adstringente
- **Água oxigenada**: também, em solução aquosa a 3% ou 10 volumes (ver “Agentes oxidantes”, adiante)
- **Fenóis ou cresóis**: aqui se incluem: hexaclorofeno, fenol a 1%, resorcinol, hexilresorcinol, timol, ácido pícrico e triclosana, todos agindo como desnaturadores proteicos de bactérias. Têm ação moderada como antifúngicos e antipruriginosos. Em altas concentrações podem ser irritantes ou tóxicos (hexaclorofeno). São totalmente contraindicados para uso em felídeos
- **Propilenoglicol (PPG)**: tem razoável ação antibacteriana e antifúngica (bolores e leveduras), mormente em concentração entre 40 e 50%. Tanto o PPG como o polietilenoglicol são empregados como veículos (quando em concentrações abaixo de 40%) de outros agentes antimicrobianos ou acaricidas. Em soluções bem diluídas, o PPG tem propriedades umectantes devido às suas características higroscópicas. Já nas concentrações de 60 a 75% é ceratolítico, solubilizador e desnaturador proteico. Acima de 75% pode, em algumas ocasiões, sensibilizar ou irritar a pele
- **Clorexidina**: é um antisséptico, arrolado dentre os compostos de cloro e dentre os biguanidínicos relacionados ao fenol, com ação tanto antisséptica como desinfetante. Age muito bem sobre fungos, vírus e em muitas das espécies bacterianas (excetuando-se aquelas dos gêneros *Pseudomonas* e *Serratia*). É formulado em distintas concentrações em função da ação ansiada. Assim, entre 2 e 4% é bom agente antilevedúrico (*Malassezia pachidermatis*). Nas concentrações entre 1 e 4% é comercializado, como sais de diacetato, sob as formas de xampu, unguento ou solução. A concentração mais efetiva como antisséptico é a de 3%. Tem, como grandes vantagens, a possibilidade de emprego seguro em gatos, não ser irritante ou sensibilizante, não ser inativado por matéria orgânica e, finalmente, por sua ação residual
- **Lactato de etila**: este é biotransformado, pela ação de lipases bacterianas, a etanol e a ácido láctico, conjugando, assim, ações de solvente de gorduras e de rebaixamento do pH da pele. Os resultados, clinicamente observáveis, são controversos. Alguns relatam que tem eficácia similar àquela do peróxido de benzoíla; outros, contudo, consideram-no tão eficiente como a água! Tem indicação nas infecções

bacterianas tegumentares, ditas moderadas. Ocasionalmente, pode acarretar irritação cutânea

- **Triclosana (triclorocarbanilida)**: também conhecida como irgasan; tem ação bacteriostática, sendo classificada como um composto fenólico clorado. É bastante empregada, e de longa data, em concentrações de 0,1 a 2%, mormente sob a forma de xampus, como sabonetes (cremosos ou em barra), em solução alcoólica ou em creme. Associa-se a alguns xampus antisseborreicos. Alguns autores relatam que a triclosana a 0,5% tem menor eficácia, frente a cepas de *S. intermedius*, relativamente àquela do peróxido de benzoíla ou da clorexidina
- **Agentes halogenados**: dentre estes se incluem o iodo e o cloro. O **iodo** é reputado como o mais antigo (século 19) dos antimicrobianos. Na sua forma elementar, é o agente ativo. Tem ação virucida, esporocida, fungicida e bactericida. Suas apresentações clássicas, como a solução de Lugol (solução aquosa de iodo 5 a 7% e de iodeto de potássio a 10%) ou a tintura de iodo (iodo e iodeto de sódio, ambos a 2%, em álcool), são, ainda, amplamente empregadas. Podem irritar ou sensibilizar a pele, mormente a de gatos. Nos anos de 1950, passou-se a associar o iodo à polivinilpirrolidona e a um surfactante, solubilizando o halogenado, dando origem aos chamados portadores de iodo ou iodóforos, com a mesma ação germicida, acrescida de maior estabilidade térmica, com menor potencial de irritação e corrosão, ativos na presença de matéria orgânica, não manchando panos de campo, sendo, ainda, menos alergênicos. Dentre as desvantagens vinculadas ao iodo, citam-se a ação residual persistente por 4 a 6 h, a eventual tireotoxicose transitória e menor eficácia frente ao *Staphylococcus intermedius*, quando comparada àquela do peróxido de benzoíla.

O **cloro**, na sua forma elementar, não tem uso clínico; destarte, alguns compostos clorados liberam o ácido hipocloroso, efetivo agente viricida, fungicida e bactericida. Os derivados do cloro podem ser inorgânicos (hipoclorito de sódio a 5% em solução aquosa ou de cálcio, com 2 a 5% de cloro ativo) ou orgânicos (cloramina – 0,5 ou 1% de cloro ativo). As maiores vantagens de seu emprego são o seu baixo custo, rápida ação e baixa toxicidade, nas diluições contumazes. Como desvantagem, enumeram-se a irritação ocular e nasal, pelos vapores liberados; a inativação, quando em presença de matéria orgânica, em concentração hidrogeniônica elevada e pela exposição à luz; e, finalmente, a irritação tegumentar em gato. No Brasil é cultural o emprego do líquido de Dakin, ou seja, de hipoclorito de sódio a 0,5%, com finalidade antisséptica.

Agentes oxidantes

Como alguns dos oxidantes de uso tópico, corriqueiros em dermatologia veterinária, pode-se enumerar a água oxigenada, o permanganato de potássio e o peróxido de benzoíla.

A **água oxigenada**, em solução a 3% ou a 10 volumes, é um germicida fraco que atua pela liberação de oxigênio nascente, que, por sua vez, oxida membranas lipídicas dos agentes patógenos. Não é reputada como um dos melhores antissépticos; é bem mais esporocida do que, propriamente, bactericida. Como vantagens de seu emprego, enumeram-se: baixo poder de penetração e baixo custo; como desvantagens: potencial agente irritante de mucosas e dos olhos, inativação da água oxigenada pela ação da catalase tecidual e aventado retardo no processo cicatricial pela ação tóxica sobre os fibroblastos. É empregada, em otologia veterinária, nos países do Hemisfério Norte, em lavagens óticas.

O **permanganato de potássio** segue como um dos mais empregados agentes oxidantes, ação esta que se soma a seu poder bactericida, adstringente, desodorizante e fungicida (mormente frente a *Candida* sp.). Estas ações estão ligadas à liberação de oxigênio nascente e do íon manganoso (ação adstringente). Tem suas maiores indicações (com a vantagem de ser de baixo custo) em quadros exsudativos que compõem o cortejo mórbido de dermatoses parasitárias, bacterianas e micóticas, dentre outras. Mesmo quando empregado na diluição correta, pode, em médio prazo, manchar a pele e o pelame e tornar-se irritante para a pele e as mucosas. Ainda, como fator limitante de seu emprego, tem-se sua inativação também pela presença de matéria orgânica.

O **peróxido de benzoíla** (PoB), a partir de sua comercialização como especialidade farmacêutica, sob a forma de xampus, em 1989 no Brasil, face às suas excelentes qualidades passou a ocupar lugar de destaque nos receituários veterinários. Dentre suas ações, têm-se: alto poder oxidante, atuando, mesmo na presença de matéria orgânica, sobre grupos hidróxi e sulfóxi, rompendo a membrana celular de inúmeros agentes

patogênicos. Face à sua metabolização, no nível cutâneo, originando o ácido benzoico, que lisa a substância intercelular, é reputado como um excelente agente ceratolítico. Constitui-se, ainda, em substância dotada de atividades: secativa, antibacteriana (de amplo espectro de ação), descamativa, desengordurante e comedolítica. Por tudo isto é produto quase "obrigatório" como coadjuvante da terapia de sarnas (demodicidose), de disceratinizações, do complexo seborreia e de piodermites. Quanto às infecções piogênicas tegumentares, o peróxido de benzoíla tem se mostrado com ação tópica superior, frente às infecções por *Staphylococcus intermedius*, àquela obtida pelo uso de clorexidina, iodóforos e triclosana. É comercializado em prescrições magistrais ou como especialidade farmacêutica, isoladamente ou em distintas associações, sob a forma de soluções, cremes, géis (2,5; 5 ou 10%), loções e, principalmente, xampus (2,5 e 3,5%) e sabonetes (5%). Deve ser empregado com cuidado, em concentrações superiores a 2,5%, em felinos, ou acima de 5%, em cães.

Nas concentrações de 2,5 e 3%, o peróxido de benzoíla tem intensa ação secativa, eventualmente irritativa, mormente em animais com pele asteatósica e xerótica ou naqueles acometidos por alergopatias tegumentares. Sob a forma de xampus, na atualidade, há formulações modernas, substituindo as arcaicas apresentações com frascos contendo uma "bolinha de gude" para ressuspender o princípio ativo. Na apresentação contendo tecnologia com lipossomos, pode ser empregado mesmo naqueles animais com pele muito seca, sem que haja a indesejável exacerbação da xerose.

Como efeitos colaterais do emprego do peróxido de benzoíla, mesmo em concentrações de 2,5%, têm-se a descoloração do pelame escuro e de tecidos de mobiliários, de toalhas e de carpetes. É referido que, em cerca de 10% dos cães e em 25% dos gatos tratados, têm-se efeito farmacodérmico não desejado. Foi considerado como indutor de atividade oncogênica em animais de experimentação, embora tal fato não tenha, até hoje, sido evidenciado em qualquer outro espécime que não os roedores.

Anti-inflamatórios

Historicamente, na terapia dermatológica tópica, têm-se empregado, como seguro, singelo, mas eficaz agente antiflogístico, compressas ou banhos frios. Todavia, nada se compara, em termos de obtenção de potente efeito anti-inflamatório, à hidrocortisona e aos outros corticosteroides de uso tópico, a exemplo da triancinolona (acetonido), fluocinolona, betametasona (valerato) e clobetasol (propionato), dentre outros. A via tópica é bastante útil, quando se anseia obter uma razóavel concentração de corticosteroides em área lesada confinada, sem que, geralmente, advenham os indesejáveis efeitos colaterais (para detalhes, ver *Capítulo 21*). Destarte, permeando pela barreira cutânea, podem estes agentes levar à supressão do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal, mormente quando empregados por tempo exagerado, em áreas lesadas extensas, em casos de dermatoses alérgicas crônicas, em presença de solução de continuidade e, infelizmente, nos contumazes erros de diagnóstico e de emprego da terapia, qual seja, por iatrogenia.

Os corticosteroides de ação tópica têm indicação em qualquer dos tipos de dermatites alérgicas, anteriormente denominadas eczematosas. Na dependência da fase do decurso evolutivo da enfermidade, recorre-se a distintas formulações.

Assim, em quadros subagudos, prescrevem-se os cremes; nos quadros crônicos, por sua vez, lança-se mão das pomadas, podendo, por vezes, aplicá-las sob a forma oclusiva. Nesta técnica se induz a hidratação do estrato córneo, originando, ainda, quase que um "reservatório de corticosteroides".

Alguns corticosteroides, embora de comprovada eficácia quando empregados por via sistêmica, não têm o mesmo efeito quando aplicados topicamente, pois necessitam sofrer redução hepática para se tornarem ativos. Dentre estes, têm-se a prednisona e a cortisona.

A partir de sua introdução no arsenal terapêutico, na década de 1950, várias alterações têm sido efetuadas na mólecula primitiva, visando ao incremento do desejado efeito antiflogístico e à minimização dos efeitos colaterais. Assim, a molécula básica (hidrocortisona) ou seus análogos sintéticos sofreram alterações por halogenação, metilação, acetilação, esterificação, indução de duplas ligações.

As vantagens de seu emprego tópico são: utilização em extensa gama de dermatoses (inflamatórias, hiperplásicas ou infiltrativas), celeridade de efeito em pequenas doses, não surgimento de intolerância medicamentosa, ser inodoro e indolor quando da aplicação, baixo potencial de sensibilização, grande estabilidade e compatibilidade com a maioria dos medicamentos utilizados topicamente, e escassez de efeitos

colaterais sistêmicos, devido à absorção percutânea, e de manifestações farmacodérmicas.

Como efeitos colaterais indesejáveis, têm-se: alopecia, atrofia cutânea (epidérmica e dérmica), telangiectasias, púrpuras e equimoses, erupções acneicas, comedogênese, hipertricose, predisposição a infecções (virais, por bolores, leveduras ou bactérias) e, insolitamente, por vezes dermatite de contato alérgica.

Não raramente, evidenciam-se efeitos colaterais sistêmicos nos animais tratados. Ressalte-se que muitos destes são, na verdade, decorrentes de iatrogenia e até do emprego, correto e necessário, em dermatoses longevas. Assim, têm-se evidenciado: alterações na resposta da adrenal à corticotropina endógena e dos níveis séricos de leucina-aminotransferase e de fosfatase alcalina, mesmo quando de aplicação tópica, ótica e óptica de triancinolona, fluocinolona e betametasona (valerato). Curiosamente, condicionadores contendo hidrocortisona a 1%, aplicados a cada 3 dias, no decorrer de 6 semanas, em cães hígidos, nada acarretaram em termos hematimétricos, bioquímicos ou de resposta da adrenal ao cortisol. No entanto, em cães com dermatoses alérgicas, com pele inflamada, detectou-se a supressão de resposta ao ACTH pelas glândulas adrenais.

Relativamente à sua potência, são os corticosteroides arrolados em quatros grupos:

- **Potência extrema**: propionato de clobetasol (0,05%), dexametasona (0,25%), diacetato de diflorasona (0,05%), halcinonida (0,025 e 0,1%), acetonido de flucinolona (0,01; 0,025 e 0,2%), valerato de difluocortolona (1%)
- **Potentes**: dipropionato de betametasona (0,05%), benzoato de betametasona (0,025%), valerato de betametasona (0,05 e 0,1%), fluorandrenolida (0,0125 e 0,05%), acetonido de triancinolona (0,025; 0,1 e 0,5%), desonida (0,05%), fluocinonida (0,01 e 0,05%), butirato de hidrocortisona (0,1%)
- **Moderadamente potentes**: butirato de clobetasona (0,05%), dipropionato de betametasona (0,025%), pivalato de fluometasona (0,03%) e hidrocortisona (1% em ureia)
- **Menos potentes**: acetato de hidrocortisona (0,25%, 0,5% 0,75% e 1%) e acetato de metilprednisolona (0,25%).

Os corticosteroides tópicos do grupo I têm indicação de uso apenas em áreas restritas e por curto espaço de tempo. Evidenciada a melhora, devem ser substituídos por aqueles menos potentes. O corticosteroide tópico de primeira escolha face à diminuta magnitude de ocorrência de efeitos colaterais é a hidrocortisona a 1%, sendo, portanto, o mais indicado na terapia de manutenção. Em Medicina Veterinária deve ser sempre enfatizado e relembrando que, mesmo com o uso tópico de corticosteroides menos potentes e mais seguros, pelo fastidioso hábito da auto-higienização e da lambedura, ocorre a “ingestão” da base medicamentosa, resultando os efeitos colaterais sistêmicos. O fato de o corticosteroide não ser fluorado não o transforma em medicamento seguro, pois pode também levar aos indesejados efeitos secundários.

Em animais de raças com excesso de dobras de pele ou com extensas áreas de intertrigo, não se deve empregar os corticosteroides tópicos em tais áreas, pois assim, pelas peculiaridades anatômicas, agiriam como curativos oclusivos.

É mister que se elejam os veículos de tais medicamentos em função da potência de ação e do desencadeamento de efeitos colaterais. As pomadas, os géis e os unguentos são mais eficazes e seguros relativamente aos cremes e, finalmente, estes em relação às loções. Nas apresentações comercializadas como especialidades farmacêuticas em Medicina Veterinária, os corticosteroides tópicos são encontrados em associação com antibióticos (tiostrepton – antibiótico polipeptídico produzido pelo *Streptomyces aureus* –, gentamicina, neomicina), com antifúngicos (clotrimazol, nistatina, tolnaftato) e com antiparasitários (tiabendazol).

Na atualidade não se vê tal uso muito indicado nos livros, mas ainda se encontram citações recomendando o emprego intralesional de suspensões de corticosteroides em dermatoses, como aquelas de lambedura de extremidades, neoplasias (histiocitomas) ou do complexo granuloma eosinofílico. Aparentemente, obtém-se um sucesso maior naqueles casos de lesões localizadas, com diâmetro inferior a 3 cm. Este tipo de aplicação visa à obtenção de elevadas concentrações de corticosteroides na área desejada com um mínimo de repercussões sistêmicas. Geralmente se recorre à triancinolona e, por vezes, ao acetato de metilprednisolona.

O Quadro 55.3 apresenta algumas especialidades farmacêuticas de uso tópico à base de corticosteroides.

Como recomendação aos proprietários de animais a serem tratados com tais produtos, deve-se enfatizar a necessidade de calçar luvas para aplicá-los, evitando-se a exposição ao medicamento e a seus efeitos tóxicos.

Antifúngicos

Atavicamente, o clínico veterinário diagnostica, com grande frequência, quadros de dermatites de etiologia fúngica. Muito provavelmente, em número substancialmente maior àquele de sua real ocorrência. Consequentemente, é corriqueira a busca de antifúngicos de uso tópico, visando à complementação de terapia sistêmica ou até como produto de uso isolado.

Existe um sem-número de substâncias dotadas de efeito antifúngico (fungicida ou fungistático), muitas das quais bastante antigas e outras sem grandes indicações na clínica veterinária, pelo potencial desencadeamento de preocupantes efeitos indesejáveis, sistêmicos ou tópicos, muitas vezes até de caráter idiossincrásico.

O Quadro 55.4 mostra as características dos antifúngicos de uso tópico mais empregados em Medicina Veterinária e as respectivas especialidades farmacêuticas.

Antiparasitários

Incluem-se os produtos utilizados em grande escala na rotina da clínica dermatológica veterinária devido à frequência de diagnósticos (aventados ou concluídos) de sarnas em animais. As mezinhas, sugeridas e prescritas por mezinheiros em todo o Brasil, incluem produtos da rica flora brasileira, sob a forma de tinturas (a exemplo da "pita", "piteira" ou "gravatá-açu" – *F. gigantea*), soluções ou suspensões; são corriqueiramente citadas como de aplicação anterior à busca ao profissional veterinário. Afora estas, de eficácia duvidosa e anedótica, destacam-se os antiparasitários apresentados no Quadro 55.5.

QUADRO 55.3 Especialidades farmacêuticas de uso tópico à base de corticosteroides.

Corticosteroide	Especialidades farmacêuticas
Propionato de clobetasol	Psorex®, Therapsor®
Desoximetasona	Esperson®, Esperson N®, Halcinonida®, Halog®
Acetonido de fluocinolona	Dermonil®, Synalar®
Valerato de difluocortolona	Nerisona®, Binerisona®, dipropionato de betametasona, Diprosone®, Diprogenta®, Diprosalic®, Epidermil®
Benzoato de betametasona	Sensitex®
Dipropionato de betametasona	Diprosalic®
Valerato de betametasona	Betaderm®, Betnovate®, Dermoval®, Betnovate N®, Betnovate Q®, Fluorandrenolida®, Drenison creme e pomada®, Drenison N®, Drenison oclusivo®, Drenifórmio®
Acetonido de triancinolona	Omcilon-A®, Omcilon-AM®, Theracort®
Desonida	Desonol®, Epidex®, Steronide 0,1%®
Butirato de clobetasona	Eumovate®
Pivalato de fluometasona	Locorten com neomicina®, Locorten-viofórmio®, Losalen®
Acetato de hidrocortisona	Berlison®, Stiefcortil®, Nutracort®, Therasona®

QUADRO 55.4 Características dos antifúngicos de uso tópico empregados em Medicina Veterinária e as respectivas especialidades farmacêuticas.

Antifúngico	Características	Especialidades farmacêuticas
Ácido benzoico	Ação: antifúngica, antisséptica, preservante Apresentação: pomadas (Whitfield: ácido benzoico 6% e ácido salicílico 3%), tinturas (ácido salicílico, ácido benzoico e iodo metaloide) e talcos Contraindicação: felídeos	Hebrin®, Micoz®
Ácidos carboxílicos (caproico, undecilênico, propiônico)	Ação: fungistática Apresentação: pós, soluções, cremes, pomadas	Andriodermol®, Micoz®
Butilamida do ácido cloro-hidrobenzoico	Ação: fungicida do grupo dos fenólicos Apresentação: solução, pomada e *spray* Contraindicação: felídeos Observações: irritante potente e fotossensibilizante	Jadit®
Ciclopiroxolamina	Ação: hidroxipiridona fungistática (levedura e bolores), grande penetração na lâmina ungueal Apresentação: creme e soluções (1%) Observações: age na membrana celular interferindo na síntese proteica.	Loprox®
Hipossulfito de sódio	Ação: antilevedúrica (*Malassezia* sp.) Apresentação: solução aquosa (25 a 40%) Observação: odor sulfúreo forte, torna o pelame sulfurino	
Imidazólicos	Ação: antifúngica (bolores, leveduras) fungistática Observações: agem bloqueando a síntese de ergosterol (ligação com o citocromo P-450)	
Cetoconazol	Apresentação: creme, xampu (2%)	Cetonax®, Nizoral®, Ketonan®, Cetonil®
Clotrimazol	Apresentação: creme, solução e *spray* (1%)	Otomax®, Baycuten®, Canesten®, Clomazen®, Micotrizol®, Tricosten®
Econazol	Apresentação: creme e loção (1%)	Micostyl®
Isoconazol	Apresentação: creme, loção e *spray* (1%)	Icaden®
Miconazol	Apresentação: creme, solução (2%)	Daktarin®, Micofim®, Vodol®
Oxiconazol	Apresentação: solução e creme (1%)	Oceral®
Tioconazol	Apresentação: creme, loção, pós (1%) ou esmalte (28%)	Tralen®, Tralen® 28%
Iodo	Ação: fungicida Apresentação: solução, pomada (1 a 3%) Observação: mecanismo de ação desconhecido	Fungol®, Hebrin®, Iodolan®

Iodocloro	Ação: fungicida (ação discreta)	Dreniformio®, Pan-emecort®
Hidroxiquinoleína	Apresentação: creme, pomada (3%) Contraindicação: felídeos Observações: liberação lenta do halogênio que lesa o agente. Sensibilizante. Mancha pelame e fômites	
Morfolinas (amorolfina)	Ação: fungicida (bolores e leveduras) Apresentação: creme (0,25%), esmalte (5%)	Loceryl®
Nistatina	Ação: antibiótica e fungicida Apresentação: cremes, unguentos (100.000 UI/g) Observações: grupo das anfotericinas, aumenta a permeabilidade da membrana celular (age sobre o protoplasma) ao potássio	Panolog®, Dermodex®, Micostatin®

[6]Palavra originada do hindu *chamma*, que significa amassar ou apertar; generalizou-se pelo vocábulo inglês *shampoo*, com significado de lavagem, massagem.

XAMPUS[6]

Ao iniciar-se o século 21, revendo as conquistas em termos de terapia dermatológica veterinária, pode-se afirmar que, a despeito do lançamento de dezenas de princípios ativos com ação parasiticida, fungicida, antialérgica, imunomoduladora e antibacteriana, o maior impacto foi aquele obtido pela adoção da corticoidoterapia e da aplicação tópica dos xampus com escopo terapêutico. A vida do clínico dermatólogo tornou-se mais fácil, menos desalentadora, com a possibilidade de prescrição de corticosteroides orais e parenterais a partir dos anos 1960 e de formulações advindas de tecnologia moderna da manipulação e fabrico dos xampus, ao final da década de 1970. A partir dos anos 1990, passou-se a contar com modernas especialidades farmacêuticas empregando a tecnologia de microvesículas. Tais estruturas são constituídas por membrana lípica externa, contendo água no seu interior. Estas membranas ligam-se à pele e ao pelame, e, gradativamente, vão se rompendo. Em função desta adesão, o efeito, mormente o umectativo, é mais duradouro.

QUADRO 55.5 Características dos antiparasitários de importância dermatológica empregados em Medicina Veterinária e as respectivas especialidades farmacêuticas.

Antiparasitário	Características	Especialidades farmacêuticas
Amitraz (formamidina, diamidina)	Ação: escabicida, otoacaricida, demodecida, ixodidicida, queiletielicida Apresentação: solução (12,5%), coleiras (9%) Contraindicação: animais diabéticos ou sob medicação com outros inibidores da monoamina oxidase (MAO) Observações: amplamente utilizado e autorizado para emprego em caninos e felinos desde a década de 1980. Age como acaricida e ixodidicida pela ação inibitória sobre a MAO, sobre a síntese de prostaglandina e como agonista alfa-adrenérgico. Aplicado, semanalmente, em solução aquosa (250 a 500 ppm – 2 a 4 mℓ em 1.000 mℓ de água), deve ser diluído imediatamente antes do uso face à sua rápida inativação pela ação da luz. Em pododemodicidose e	Triatox®

	otoacaríase, pode ser empregado em solução em óleo mineral (1 mℓ em 10 a 30 mℓ de Nujol®) aplicado 2 vezes/semana. É potencialmente tóxico ao aplicador (aplicar com mãos enluvadas), mormente aos tabagistas Pode acarretar enxaquecas, episódios asmáticos, dermatites de contato. Sob a forma de coleira, tem ação apenas como ixodidicida; é ineficaz como demodecida	
Lindano (γ-hexaclorocicloexano)	Ação: escabicida e pediculicida Apresentação: creme, xampu e sabão (1%) Contraindicação: felídeos, fêmeas prenhes e animais muito jovens	Escabin®, Kwell®
Benzoato de benzila	Ação: escabicida e pediculicida Apresentação: cremes, loções alcoólicas, sabonetes Contraindicação absoluta: felídeos	Acarsan®, Miticoçan®
Monossulfiram (monossulfeto de tetratiltiuram)	Ação: escabicida e pediculicida Apresentação: solução alcoólica (25%), sabonete Observações: aplicar após diluir em água (1:3), mormente quando de aplicação em felídeos. Face à semelhança ao bissulfeto de tetratiltiuram, empregado em casos de etilismo, o monossulfiram também pode interferir na metabolização do álcool, acarretando a síndrome aldeídica em proprietários etilistas que resolvem se automedicar com os produtos prescritos para seus animais	Tetmosol®, Tiosol®
Deltametrina	Ação: escabicida, pediculicida, ixodidicida Apresentação: loção, xampu (20%), sabonete (30%) Observação: piretroides atóxicos para mamíferos, a menos que seja aplicada em amplas áreas lesadas	Deltacid®
Permetrina	Ação: escabicida e pediculicida Apresentação: loção, sabonete (5%), xampu (1%)	Nedax®
Enxofre	Ação: escabicida, ceratoplástico e/ou ceratolítico (na dependência da concentração), fungicida Apresentação: pomada, *lotio alba*, suspensão, pasta, creme (2 a 10%) Observações: medicamento hipocrático. Sob a forma de cal sulfurada (ebulição de suspensão de enxofre sublimado, hidróxido de cálcio e água), produz pentassulfeto e tiossulfato de cálcio, o chamado lime sulfur, muito empregado nos EUA. A eficácia antifúngica e antibacteriana deve-se à conversão a ácido pentatiônico e a ácido sulfídrico (H2S); já a antiparasitária está relacionada ao ácido politiônico e ao H2S. Sob a forma de xampus, é mais efetivo como fungicida (M. canis) do que clorexidina, captan, polivinil-pirrolidona-iodo e cetoconazol. Como efeitos colaterais arrolam-se esporádicas irritações cutâneas, ressecamento do pelame, odor desagradável, possibilidade de	Catamin®, Dermic®, Salisoap®, Sastid®

	manchar o pelame e as joias do(a) proprietário(a)	
Tiabendazol	Ação: escabicida, otoacaricida Apresentação: sabonete, loção cremosa (1%)	Foldan®, Thiabena®
Selamectina	Ação: escabicida (*Sarcoptes scabiei* var *canis*), otoacaricida, pulicida, ixodidicida (*Rhipicephalus sanguineous* e *Dermacentor variabilis*) Apresentação: solução (6 ou 12% a 6 mg/kg) Observação: endectocida, com ação helminticida (Ancylostoma caninum e tubaeforme, Toxocara canis e cati) e preventiva de infestações por Dirofilaria immitis. Recomendado para caninos e felinos após a sexta semana de vida	Revolution®

Há, com isto, uma minimização da ação ressecante do tegumento acarretada por alguns dos princípios ativos habitualmente incorporados aos xampus. Ressalte-se que, nessa tecnologia, denominada Novasomes®, há, contudo, perda acentuada, com o enxágue, de parte destes princípios. Mais modernamente ainda, introduziu-se outra modalidade tecnológica, referida como *spherulites*, que, de fato, incorpora ingredientes como o ácido salicílico, o enxofre, a clorexidina, o cloreto de benzalcônio, a aveia coloidal, a glicerina e a ureia, em monocamadas superpostas (10 a 1.000), no interior das microvesículas, que igualmente vão sendo liberadas, juntamente com os surfactantes, com o rompimento das diminutas vesículas. A adesão microvesículas–pele/pelame é decorrente de ligação estabelecida entre partes com distintas cargas elétricas. Tais microvesículas são elaboradas a partir de quitosanidas. Estas, por sua estrutura catiônica, são um potente agente umectante e higroscópico.

Destarte, toda esta "modernosa" tecnologia somente surte os ansiados efeitos se for adequadamente aplicada, ou seja, se for permitida sua permanência por tempo suficientemente longo antes do enxágue. Aliás, qualquer que seja a tecnologia empregada na elaboração dos xampus, tanto a chamada "antiga" como a "moderna", envolve a orientação da forma de aplicação dos xampus. Esta orientação é o verdadeiro "pulo do gato" no que se refere ao êxito da terapia. É habitual a constatação de um aparente "milagre" em termos de eficácia de um xampu, classificado como desprovido de ação em terapia pretérita, tão somente se alterando o modo de aplicação.

O sucesso alcançado vincula-se, habitualmente, a:

- Pleno conhecimento das características (indicações específicas e contraindicações)
- Propriedades do xampu "escolhido"
- Permanência pelo tempo mínimo necessário para que o princípio ativo aja ("a marcação do tempo de permanência se inicia ao final do ensaboamento, e não ao iniciar do banho")
- O ensaboamento sempre principia pelas áreas mais afetadas
- Xampus medicamentosos agem primariamente na pele, e não no pelame
- Um segundo ensaboamento, sucedendo o primeiro enxágue, gera surpreendente eficácia
- O emprego de dois xampus, com princípios ativos distintos, em um mesmo paciente, alternando seu emprego e em áreas corpóreas distintas, surpreende o clínico e o proprietário pelo sucesso obtido.

A partir deste século, já se dispõe, no Brasil, de xampus tecnologicamente mais modernos. Todavia, o uso de formulações conhecidas há tempos não impede que se obtenham grandes resultados, desde que se conheça, de forma adequada, o que se tem à mão.

Como já assinalado, muito provavelmente os xampus são as formulações tópicas mais empregadas no cotidiano da clínica médica veterinária, face à facilidade de aplicação e ao contumaz uso destas apresentações pelo próprio dono que irá empregá-las. A despeito disto, devem os proprietários receber sempre uma pormenorizada orientação sobre a forma correta de aplicação.

Os xampus ou sabões são, basicamente, compostos de sais de sódio ou potássio, derivados de ácidos alifáticos de alto peso molecular. A grande maioria destes tem como base um sabão. Muitos têm uma base detergente, outros, por sua vez, contêm uma mistura de sabões e detergentes. Habitualmente, subentendem-se os detergentes como produtos agressivos e abrasivos; contudo, os componentes de xampus podem ser adequadamente manipulados com óleos emolientes, emulsificantes, surfactantes e estabilizantes, que os tornam muito bem tolerados pela pele de regiões sensíveis.

Uma pletora de agentes, de natureza química, com propriedades por vezes antagônicas ou potencialmente irritativas, quando em associação, é frequentemente acrescida aos xampus, tanto em especialidades farmacêuticas, como naqueles aviados. Estas complexas associações de substâncias químicas podem incluir potentes sensibilizantes ou alergênios, potencialmente desencadeadores de dermatites por irritação primária ou alérgica de contato. Contrapõem-se a estes os xampus hipoalergênicos ou os ditos xampus para pele sensível.

Os chamados xampus ideais são aqueles que apresentam como propriedades precípuas básicas: a promoção da limpeza do pelame e do tegumento, a formação de espuma, a de serem facilmente removíveis e enxaguáveis, suaves, atóxicos, não irritantes e de não causar a formação de carga elétrica estática. Como componentes dos xampus, incluem-se: **agentes de limpeza** (tensioativos ou surfactantes: anfóteros, aniônicos e não iônicos), **estabilizantes/sobrengordurantes**, **princípios ativos** e, opcionalmente, **condicionadores**, **opacificantes**, **espessantes**, **corantes**, **conservantes** e **fragrâncias**.

Em função dos princípios ativos acrescidos à formulação, os xampus são classificados, segundo sua atividade primária, como desseborreicos, antibacterianos, antimicóticos e antiparasitários.

Xampus desseborreicos/antisseborreicos

Em qualquer protocolo de tratamento do chamado “complexo seborreia” (subentendendo-se os distúrbios da epidermopoese acompanhados ou não das disfunções sebáceas), é mandatória a inclusão da terapia tópica, utilizando-se xampus ceratolíticos, ceratoplásticos ou aqueles em que se associam ambas as características.

Xampus ceratolíticos

Estes agem por causar degeneração dos corneócitos, que são, então, descamados. Os consequentes amolecimento e remoção do extrato córneo propiciam melhora da epidermopoese. Como exemplo de princípio ativo dos xampus ceratolíticos, classicamente empregados em dermatologia veterinária, tem-se o peróxido de benzoíla (PoB). O peróxido de benzoíla na habitual concentração, variando entre 2 e 5%, tem também efeitos bactericida, comedolítico (*flushing* folicular), desengordurante e moderadamente antipruriginoso. É passível de ser utilizado em felinos, sem acarretar efeitos colaterais, em concentrações de até 2,5%. Reiterando, arrolam-se como desvantagens dos xampus à base de peróxido de benzoíla a falta de estabilidade, o intenso ressecamento da pele, o potencial de sensibilização, o descoramento dos fômites (toalhas) e, quiçá, um suposto efeito cancerígeno. Estes xampus são indicados como coadjuvantes ou agentes terapêuticos primários, nos quadros de seborreia idiopática, na dermatose marginal da orelha, nas acnes canina e felina, nos distúrbios de ceratinização associados à hipovitaminose A e à hipozincemia.

Xampus ceratoplásticos

São aqueles normalizadores da cinética celular epidérmica e, portanto, da ceratinização por sua ação citostática e inibidora da síntese de DNA no nível da camada basal.

O exemplo clássico de princípio ativo com efeito ceratoplástico é o alcatrão, nas concentrações de 0,5 a 4%. Os xampus à base de alcatrão são potentes desengordurantes e, também, antipruriginosos. Há um desejável sinergismo com o enxofre (2 a 5%) e com o ácido salicílico (1 a 2%), que os torna, também, ceratolíticos. As desvantagens relativas ao emprego de xampus à base de alcatrão são a possibilidade de sensibilização, o efeito irritativo, o intenso odor que remanesce no animal com ele banhado, a possibilidade de manchar os fômites e o pelame, mormente o branco. O uso de xampus à base de alcatrão é desaconselhado nos espécimens felinos. Preconiza-se seu emprego nos quadros de seborreia (“oleosa”), na dermatose marginal da orelha, naqueles distúrbios seborreicos refratários à medicação com peróxido de benzoíla, enxofre e/ou ácido salicílico.

Xampus ceratolíticos e ceratoplásticos

Dentre estes, ditos “antisseborreicos ideais”, incluem-se as formulações à base de enxofre, ácido salicílico e sulfeto de selênio.

O **enxofre**, conhecido desde os tempos galênicos, é também um potente agente com propriedades fungicida, bactericida e acaricida, em concentrações oscilando entre 1 e 3%; é bastante indicado como primoterapia na síndrome do comedão dos cães Schnauzers, da adenite sebácea, da dermatose marginal da orelha, nas disceratinizações.

Habitualmente, é formulado associado ao ácido salicílico, em iguais proporções. Dentre as chamadas desvantagens do seu emprego, citam-se o odor remanescente, a ação ressecante e o fato de não se constituir em um bom desengordurante.

O **ácido salicílico** é, por sua vez, a par de sua ação ceratolítica e ceratoplástica, um moderado antipruriginoso e, também, tem efeito bacteriostático. Seu efeito é creditado à diminuição do pH, o que propicia maior hidratação ceratínica ao subsequente edema dos ceratinócitos. Refere-se, ainda, a um pretenso efeito solubilizante da substância intercelular, que aceleraria o processo descamativo.

Normalmente, é encontrado em concentrações de 0,5 a 2%, associado ao enxofre (2%) e, por vezes, ao alcatrão (0,5 a 3%), ao hexaclorofeno (1%), à triclosana (0,5%), para tratamento da seborreia idiopática, da adenite sebácea, das dermatites hipozincêmicas, da dermatose marginal das orelhas e de quadros piogênicos associados.

O **sulfeto de selênio**, em concentrações entre 1 e 2,5%, foi e é, talvez, o xampu mais empregado nas dermatopatias dos animais acometidos pela seborreia idiopática (“oleosa”) e naquelas que não cedem às prescrições contendo enxofre, ácido salicílico e/ou alcatrão. O sulfeto de selênio é dos mais desengordurantes, tendo também discreto efeito fungicida. Credita-se sua eficácia à depressão da epidermopoese e ao fato de interferir na formação de ceratina. Dentre as desvantagens detectadas, quando de seu emprego, enumeram-se: o potencial de tornar o pelo avermelhado, o ressecamento excessivo, o efeito irritativo em mucosas e na genitália e, ainda, o fato de alguns o considerarem “antigo” como especialidade farmacêutica. Seu uso não é indicado em felídeos.

Xampus antibacterianos

As dermatopatias de etiologia bacteriana são contumazes, mormente nas espécies canina e equina. Na busca de um tratamento eficaz, é de boa prática que, inicialmente, se busque a causa de base da dermatite, na tentativa de afastá-la. Concomitantemente, interpõem-se protocolos medicamentosos embasados em antibioticoterapia tópica e/ou sistêmica. Ainda como terapia coadjuvante, estão bem indicados os xampus antibacterianos.

Os xampus antibacterianos têm por função o combate da chamada microbiota transitória. Esta microbiota bacteriana, comparativamente à chamada microbiota nativa da pele, tem, caracteristicamente, menor potencial de multiplicação, quando removida. Justamente neste fato é que se estriba o uso desses xampus, qual seja, aquele de remover e de manter o tegumento livre de patógenos secundários pelo maior espaço de tempo possível. Além da ação antibacteriana propiciada pelo princípio ativo, o veículo, qual seja, o xampu base, e a ação mecânica da água auxiliam na remoção de crostas, exsudatos ressecados e restos celulares que se sobrepõem na pele lesada.

Os xampus antibacterianos contêm, basicamente, como princípios ativos antissépticos e/ou antibióticos, a exemplo de clorexidina (2%), peróxido de benzoíla (2,5 a 5%), polivinilpirrolidona-iodo (1%), irgasan (0,2%), enxofre (0,5 a 2%) e brometo de cetrimônio (17,5%).

Dentre os mais comumente prescritos, incluem-se os xampus à base de:

- **Peróxido de benzoíla**: considerado o xampu mais eficiente, embora, às vezes, irritante (10 a 25% dos casos tratados), devendo, portanto, ser utilizado com cautela em pele acentuadamente inflamada e escoriada. Tem atividade residual de cerca de 48 h. Pela potente ação oxidante, interage com material biológico, rompendo a membrana celular dos microrganismos

- **Clorexidina (diacetato ou gliconato)**: componente com ação desinfetante e antisséptica, com excelente eficácia em bactérias e também em fungos e vírus. Contudo, deixa a desejar no combate às infecções por *Pseudomonas* sp. e *Serratia* sp. Sua atividade residual não ultrapassa 24 h. É muito bem tolerada por não ser sensibilizante; não é inativada por matéria orgânica; não resseca nem é descorante. Nos raros casos de piodermite de felinos, é o xampu de eleição
- **Polivinilpirrolidona-iodo**: o iodo é dos mais antigos antimicrobianos conhecidos. Este halogenado tem ações bactericida, fungicida e virucida. Quando associado às povidonas, perde seu potencial de sensibilização (mormente em felídeos) e de irritação da pele. Tal associação permite uma liberação mais lenta do iodo, prolongando sua ação por 4 a 6 h. É facilmente removido de fômites e da pele pela ação da água. Quando aplicado, sua ação não sofre interferência de sangue, soro, pus ou de material necrótico. Não provoca ardência da pele. É menos eficiente que o peróxido de benzoíla. Arrolam-se como desvantagens, quando do seu uso, o ressecamento da pele, a irritação da pele da genitália e a possibilidade de manchar o pelame branco ou claro.

Xampus antimicóticos

A terapia tópica nos casos de dermatofitoses e de leveduroses cutâneas é ainda motivo de controvérsias. Mormente nos casos de dermatofitose de áreas hirsutas, há dúvidas sobre a eficácia de xampus antimicóticos, quando empregados isoladamente ou como única terapia.

Entrementes, preconiza-se o emprego desta modalidade de terapia como adjuvante, objetivando diminuir o risco de contágio de animais suscetíveis e dos contactantes humanos; recorre-se a ela, ainda, para o "tratamento" de animais ditos portadores sãos. Dentre os xampus mais eficazes, incluem-se aqueles com concomitante ação ceratolítica, a exemplo de xampus com peróxido de benzoíla (2,5 a 5%) em suas formulações, clorexidina (0,5 a 4%), cetoconazol (2%) e polivinilpirrolidona-iodo (1%).

Xampus antiparasitários

Dentre as dermatopatias mais frequentemente diagnosticadas no cotidiano da clínica dermatológica veterinária, incluem-se as dermatites parasitárias, decorrentes do parasitismo por carrapatos, sifonápteros, piolhos, malófagos e ácaros. Consequentemente, a despeito da existência, na atualidade, de práticos parasiticidas e de antipromotores de crescimento do parasito, de uso sistêmico, ainda hoje recorre-se, com frequência, à terapia tópica, mormente como adjuvante, empregando-se xampus com efeito parasiticida.

Na conduta terapêutica, indica-se seu emprego, embora trabalhoso, até para minimizar o impacto, junto aos proprietários, do diagnóstico estabelecido, preocupante e, por vezes, constrangedor, de quadros de escabiose canina e felina, de puliciose, de pediculose e de demodiciose.

Os princípios ativos relevantes incluídos nestes xampus compreendem: o enxofre, o benzoato de benzila, os piretroides e os organoclorados.

A despeito de seu ineficaz efeito parasiticida, empregam-se, também, os xampus à base de peróxido de benzoíla, especialmente na demodicidose canina, visando à limpeza dos folículos pilosos e às consequentes penetração e ação mais rápidas das soluções acaricidas tópicas.

O **enxofre**, em concentrações variando entre 1 e 3%, sob a forma de xampus, é menos eficaz que os sabonetes em barra, as soluções (solução de Demianovich modificada), as loções e os unguentos. É, contudo, bastante seguro e barato. Os efeitos colaterais, quando de seu emprego, foram ressaltados no item referente aos xampus ceratolíticos e ceratoplásticos. Destaque-se que os xampus à base de enxofre não são, como se acredita, nem pulicidas nem repelentes de pulgas.

O **benzoato de benzila**, na concentração de 20%, encontrado em formulações oficiais, sob a forma de xampus, constitui-se em excelente acaricida. Dentre as contraindicações e os efeitos colaterais referentes ao seu emprego, destacam-se a impossibilidade de seu uso em felídeos, face a fenômenos idiossincrásicos, de há muito sabidos, e ao potencial irritativo, visto, é verdade, com maior frequência, em pacientes humanos.

Na classe dos **piretroides**, qual seja, das substâncias sintéticas obtidas por esterificação do ácido crisantêmico, extraído da flor do crisântemo (*Chysanthemum cinera-riaefolium*), destaca-se o uso, em Medicina

Veterinária, da deltametrina. Esta pode ser encontrada em especialidades farmacêuticas, de linha humana, sob a forma de xampus, na concentração de 20% deste princípio ativo. A deltametrina tem excelente ação escabicida e pediculicida. Age após a absorção pelo exoesqueleto de quitina, pelo transporte pela hemolinfa e pela fixação nos gânglios nervosos periféricos, acarretando paralisia e morte dos ectoparasitas. Tal princípio ativo é relativamente fotoestável. Pode acarretar, embora com pouca frequência, quadros tóxicos em felinos, irritação cutânea e ocular e, por vezes, reações de hipersensibilidade tegumentar ou respiratória, esta última mormente em pacientes humanos. Nestes, também foram relatados distúrbios gastrintestinais e neurológicos quando da aplicação em extensas áreas lesadas. Aconselha-se o uso judicioso em áreas de mucosas perioculares.

Os **organoclorados**, a despeito de seu grande potencial de toxicidade e de serem considerados princípios ativos “antigos”, são, ainda, amplamente empregados na rotina da clínica veterinária. São encontrados, principalmente, em especialidades farmacêuticas “populares”, compradas habitualmente sem a prescrição por parte de médicos-veterinários. A despeito de sua relativa eficácia escabicida, pelo contumaz hábito de auto-higienização dos animais, principalmente dos felinos com eles tratados, ocorrem graves quadros tóxicos. Indaga-se, com frequência, o porquê de seu emprego face à existência de parasiticidas tão ou mais eficazes e providos de menor potencial de desencadeamento de efeitos colaterais.

Dentre os clorados, ainda bastante empregados, tem-se o gama-hexacloro-cicloexano ou lindano a 1%, recomendado como escabicida e pediculicida. Face ao risco de intoxicações, seu uso em felinos é contraindicado.

Xampus | Como utilizar

A despeito da aparente facilidade de aplicação desta forma farmacêutica e da eficácia que habitualmente dela resulta, desde que o diagnóstico e a escolha do xampu estejam corretos, com frequência se constata que procedimentos banais não são propostos por profissionais ou seguidos pelos proprietários ou tratadores. Daí, então, resultam insucessos de terapia, desalento do médico-veterinário e manifestações de desagrado ou queixas de suposta imperícia do profissional, de parte do proprietário ansioso.

Uma vez escolhido o xampu, relativamente ao princípio ativo mais indicado para a dermatopatia diagnosticada, deve-se escolher a especialidade farmacêutica ou a preparação magistral, estribando-se nos fatos:

- O médico-veterinário deve estar familiarizado com o xampu que vai prescrever. Nem sempre novas especialidades ou apresentações sobrepujam fórmulas tradicionais que o clínico acostumou-se a empregar
- Deve o médico-veterinário estar ciente de que especialidades aparentemente inócuas para pacientes humanos podem acarretar preocupantes reações farmacodérmicas nos animais, na dependência da espécie a ser tratada e dos componentes do xampu
- Não se deve deixar em segundo plano, na escolha do xampu, o custo, *per se*, da especialidade ou da formulação magistral. O custeio do tratamento com xampus em animais de talhe grande, quer carnívoros, quer herbívoros, pode tornar proibitivo o tratamento. Habitualmente, o proprietário ou o tratador, ao orçar o valor da terapia, opta pela não obediência da prescrição de forma completa ou, simplesmente, não a executa
- Quando do detalhamento da prescrição, devem ficar estampados, de forma clara, o número de frascos, a quantidade em volume do xampu e o intervalo de tempo em que ele deve ser empregado. As boas farmácias de manipulação seguem à risca o número de vezes que o xampu deve ser formulado. Uma vez esgotado o número de aviamentos em termos de frascos ou do volume do xampu estampados na receita, propõe-se que o proprietário retorne ao médico-veterinário em busca de uma nova prescrição. Nesta oportunidade, poderá o médico-veterinário avaliar o êxito ou o insucesso do tratamento, a manifestação de efeitos colaterais e, principalmente, avaliar a pertinência de manter ou mudar o protocolo de tratamento
- O número de banhos e a frequência com que estes devem ser repetidos, também dispostos na receita, variam de acordo com o tipo de dermatopatia, sua gravidade e a etiologia do processo. A despeito de não existirem regras fixas, habitualmente são propostas repetições a cada: 2 a 4 dias, em casos de sídrome seborreica; 1 a 2 dias, em dermatopatias piogênicas ou micóticas; 1 a 7 dias, em dermatites parasitárias. Na

dependência da etiologia de base, pode-se prescrever a aplicação desta forma farmacêutica de forma continuada, ou seja, por toda a vida do animal

- Nos casos em que, aparentemente, é necessária a aplicação contínua desta modalidade de terapia, pode-se verificar a ocorrência de uma súbita ou gradativa diminuição da eficácia de determinado princípio ativo, que até então se mostrava satisfatoriamente eficaz. Esta ausência de resposta, denominada taquifilaxia a xampus, mormente os ceratoplásticos, é creditada a uma insólita resistência desenvolvida ao longo do tempo da terapia pelas células da camada basal
- Para o sucesso da terapia utilizando-se os xampus, é judicioso que se mantenha a pele ensaboada por um espaço de tempo adequado. Habitualmente, propõe-se que a permanência do xampu oscile entre 15 e 30 min, no mínimo, a contar do total ensaboamento. Uma vez que esta modalidade de forma farmacêutica age por contato estrito com as distintas camadas do tegumento, a precoce remoção, pelo enxágue, atenua em muito a ação esperada
- Visando ao barateamento do custo da terapia, é recomendável, quando possível, que se tricotomizem previamente as áreas lesadas ainda hirsutas. Com este procedimento, diminuir-se-á bastante o volume de xampu necessário para o completo ensaboamento
- Com o objetivo de coibir o desenvolvimento de indesejáveis reações farmacodérmicas, passíveis de ocorrerem mesmo com xampus pouco agressivos, mormente em áreas perimucosas e da genitália, deve-se proceder a uma total e cuidadosa remoção do xampu com abundante fluxo de água corrente
- É habitual a referência, por parte dos proprietários de animais portadores de disceratinizações de decurso crônico, que necessitam de terapia prolongada, ao agravamento sazonal do quadro. Deve-se, portanto, informá-los de que, independentemente da etiologia de base, ocorre piora, respectivamente invernal e estival, das disceratinizações e seborreias (“seca” e “oleosa”).

O Quadro 55.6 apresenta os princípios ativos de xampus e sabonetes contidos em especialidades farmacêuticas, tanto da linha humana como veterinária, disponíveis no mercado nacional.

QUADRO 55.6 Xampus e sabonetes: especialidades farmacêuticas da linha humana e veterinária.

Especialidades farmacêuticas	Princípio ativo – concentração
Linha humana	
Acarsan® líquido	Benzoato de benzila 0,25 g
Benzac Ac wash 5®	Peróxido de benzoíla 5%
Cetonax® xampu	Cetoconazol 2%
Deltacid®	Deltametrina 20%
Ionil®	Ácido salicílico 2%
Ionil-T® plus	Coaltar 2%
Ionil-T®	Ácido salicílico 2%, coaltar 4,25 %
Miticoçan®	Benzoato de benzila 20%
Nizoral® xampu	Cetoconazol 2%
Nedax®	Lindano 1%
Proderm® sabonete líquido	Irgasan 0,5 g
Proderm® sabonete	Irgasan 0,4 g

Sastid®	Ácido salicílico 3%, enxofre 10%
Selsum® azul	Sulfeto de selênio 1%
Selsum® ouro	Sulfeto de selênio 2,5%
Soapex® sabonete	Irgasan 0,2 g
Soapex® sabonete cremoso	Irgasan 0,5 g
Soapex® sabonete líquido	Irgasan 1 g
Tarflex®	Coaltar 4%
Tetmosol®	Monossulfiram 5%
Linha veterinária	
Peroxydex®	Peróxido de benzoíla 3,5%
Sanadog®	Peróxido de benzoíla 2,5%
Pertopic®	Peróxido de benzoíla 2,5%
Vetriderm®	Clorexidina 0,5%
Hexadene®	Clorexidina 3%
Cloresten®	Clorexidina 2%, miconazol 2,5%
Sebotrat F®	Ácido láctico 0,2%, germe de trigo 1%
VetriDerm® hipoalergênico	*Aloe vera* 10,1%, alantoína 0,1%
Allercalm®	Aveia coloidal 1,95%, glicerina 4,94%
VetriDerm® seborreia oleosa	Enxofre 2,6%, ácido salicílico 2,6%, sulfonato sódico de óleo de xisto 0,5%
Sebotrat O®	Ácido salicílico 2,3%, enxofre 2 %, alcatrão 4,5%
Sebotrat S®	Ácido salicílico 2,3%, enxofre 2%
Sebolytic®	Alcatrão 14,79%, enxofre 2,07%, ácido salicílico 2,07%
Sebocalm®	Ácido láctico 0,19%, ureia 4,88%
Polytar® xampu	Alcatrão de pinho, óleo de cade, alcatrão mineral (0,3 g)
Polytar® sabonete	Alcatrão vegetal e mineral, alcatrão de pinho, óleos de cade (0,3 g) e de araquide, polivinilpirrolidona
Polytar® com proteína	Alcatrão de pinho e mineral, óleo de cade (0,3 g), proteína animal hidrolisada (3 g)

FORMULAÇÕES MAGISTRAIS DE USO TÓPICO EM DERMATOLOGIA VETERINÁRIA

A seguir, são apresentados alguns exemplos de formulações magistrais de uso tópico empregadas em dermatologia veterinária.

- ***Xampu para pele sensível***

Texapon	30 mℓ
Comperlan KD	2 mℓ
Água q.s.	100 mℓ

Indicação: higienização rotineira de cães, gatos e equinos.

Modo de usar: aplicar sob a forma de banhos, segundo critério do médico-veterinário.

■ ***Xampus e sabonetes desseborreicos, antibacterianos, antimicóticos e antiparasitários***

► **Xampu com peróxido de benzoíla**

Peróxido de benzoíla	2,5%
Xampu base q.s.	100 mℓ

Indicação: seborreia "oleosa", acne canina e felina, hiperplasia do órgão da cauda, piodermites, demodiciose, dermatose marginal da orelha.

Efeito: desengordurante, ceratolítico, antisséptico, come-dolítico, antiacneico, antipruginoso.

Modo de usar: aplicar sob a forma de banhos, segundo critério do médico-veterinário.

Observação: contraindicado em concentração acima de 2,5% para felinos.

► **Sabonete com peróxido de benzoíla a 5% (sabonete em barra)**

Indicação: seborreia "oleosa", acne canina, hiperplasia do órgão da cauda, piodermites, demodicidose, dermatose marginal da orelha.

Efeito: desengordurante, ceratolítico, antisséptico, comedolítico, antiacneico, antipruriginoso.

Modo de usar: aplicar sob a forma de banhos, segundo critério do médico-veterinário.

Observação: contraindicado para felinos.

► **Sabonete com enxofre líquido a 0,5% (sabonete em barra)**

Indicação: disceratinização (seborreia "seca"), dermatite seborreica, dermatose marginal da orelha, adenite sebácea.

Efeito: ceratolítico/plástico, fungicida, bactericida, acaricida.

Modo de usar: aplicar sob a forma de banhos, segundo critério do médico-veterinário.

► **Xampu com sulfeto de selênio**

Sulfeto de selênio	1 a 2,5%
Xampu base q.s.	100 mℓ

Indicação: seborreia "oleosa", seborreia idiopática (refratária ao enxofre, peróxido de benzoíla, ácido salicílico), malasseziose cutânea.

Efeito: ceratolítico/plástico, fungicida (leveduricida), desen-gordurante.

Modo de usar: aplicar sob a forma de banhos, segundo critério do médico-veterinário.

Observação: contraindicado para felinos.

► **Xampu com ácido salicílico e benzalcônio**

Ácido salicílico	2 g
Cloreto de benzalcônio	0,2 g

Xampu base q.s.	100 mℓ

Indicação: seborreia idiopática, adenite sebácea, dermatose marginal da orelha, dermatite hipozincêmica.

Efeito: ceratolítico/plástico, bacteriostático, antipruriginoso.

Modo de usar: aplicar sob a forma de banhos, segundo critério do médico-veterinário.

- **Xampu com brometo de cetrimônio (cetrimida) a 17,5%**

Cetrimida	17,5%
Xampu base q.s.	100 mℓ

Indicação: seborreia felina, canina e equina.

Efeito: antisséptico, adstringente.

Modo de usar: aplicar sob a forma de banhos, segundo critério do médico-veterinário.

- **Xampu com enxofre, ácido salicílico e irgasan (tetracloro-salicilanilida)**

Enxofre líquido	2%
Ácido salicílico	2%
Irgasan	0,2 a 0,5%
Xampu base q.s.	100 mℓ

Indicação: seborreia equina, canina e felina.

Efeito: ceratolítico/plástico, antibacteriano (bacteriostático).

Modo de usar: aplicar sob a forma de banhos, segundo critério do médico-veterinário.

- **Xampu com *liquor carbonis detergens* (LCD)**

LCD	3%
Enxofre líquido	2%
Ácido salicílico	2%
Irgasan	0,2 a 0,5%
Xampu base q.s.	100 mℓ

Indicação: seborreia equina, canina ("oleosa"), seborreia idiopática (refratária ao peróxido de benzoíla, enxofre, ácido salicílico).

Efeito: ceratolítico/plástico, antipruriginoso, desengordurante.

Modo de usar: aplicar sob a forma de banhos, segundo critério do médico-veterinário.

Observação: contraindicado para felinos.

- **Sabonete com irgasan (tetracloro-salicilanilida) a 0,2% (sabonete em barra)**

Indicação: piodermites, acne.

Efeito: antisséptico (bactericida).

Modo de usar: aplicar sob a forma de banhos, segundo critério do médico-veterinário.

► Sabonete com polivinilpirrolidona-iodo (PVP-Iodo) a 1% (sabonete em barra)

Polivinilpirrolidona-iodo	1%
Sabão neutro q.s.	100 mℓ

Indicação: piodermites, dermatofitoses, acne.

Efeito: antisséptico.

Modo de usar: aplicar sob a forma de banhos, segundo critério do médico-veterinário.

► Xampu de clorexidina

Clorexidina gliconato	3%
Xampu base q.s.	100 mℓ

Indicação: piodermite.

Efeito: antisséptico.

Modo de usar: aplicar sob a forma de banhos, segundo critério do médico-veterinário.

► Xampu com cetoconazol a 2%

Cetoconazol	2%
Xampu base q.s.	100 mℓ

Indicação: malassesíase (pitirosporose), dermatofitose (canina, felina, equina).

► Xampu de clorexidina, ácido salicílico e enxofre

Clorexidina gliconato	3%
Ácido salicílico	2%
Enxofre líquido	2%
Xampu base q.s.	100 mℓ

Indicação: seborreias equina, canina e felina, principalmente em casos de infecção levedúrica e piodermite concomitantes (espécimes caninos).

Efeito: ceratolítico/plástico, antisséptico, antifúngico, não desengordurante.

Modo de usar: aplicar sob a forma de banhos, segundo critério do médico-veterinário.

► Xampu de clorexidina, miconazol

Clorexidina gliconato	3%
Miconazol	2%
Xampu base q.s.	100 mℓ

Indicação: malasseziose (pitirosporose) com piodermite concomitante em caninos.

Efeito: antisséptico e antifúngico.

Modo de usar: aplicar sob a forma de banhos, segundo critério do médico-veterinário.

► Xampu de clindamicina

Clindamicina	2 %
Xampu base q.s	100 mℓ

Indicação: piodermite.

Efeito: antisséptico.

► Xampu para pele/pelame ressecado

Princípio ativo[7]	3%
Hidroviton	1 a 2%
Xampu emoliente q.s.	100 mℓ

Indicação: pele/pelame ressecados.

Efeito: hidratante e emoliente.

Modo de usar: aplicar sob a forma de banhos, segundo critério do médico-veterinário.

► Xampu antipruriginoso

Hidrocortisona	1%
Xampu base/hiperalergênico q.s.	100 mℓ

Indicação: pele eczematizada em animais com dermatopatias alérgicas.

Efeito: antipruriginoso e anti-inflamatório.

Modo de usar: aplicar sob a forma de banhos, segundo critério do médico-veterinário.

Pós e pastas

► Pasta d'água[7]

Óxido de zinco	25 a 30 g
Talco	25 a 30 g
Glicerina	25 a 30 g
Água de cal	25 a 30 g

Indicação: dermatites pruriginosas.

Efeito: anti-inflamatório, antipruriginoso.

Modo de usar: aplicar nas áreas lesadas 2 a 3 vezes/dia.

► Pasta d'água com enxofre

Enxofre sublimado	20 g
Pasta d'água q.s.	100 g

Indicação: sarnas sarcóptica, notoédrica, psoróptica.

Efeito: acaricida.

Modo de usar: aplicar nas áreas lesadas e alopécicas a cada 12 ou 24 h, durante 1 a 2 semanas.

► **Iodofórmio**

Iodofórmio	20 g

Indicação: miíases (tegumentares e óticas).

Efeito: repelente.

Modo de usar: pulverizar nas áreas infestadas antecedendo a remoção.

■ *Loções*

► **Loção com clorexidina**

Clorexidina gliconato	4 g
Álcool a 40 % q.s.	100 mℓ

Indicação: acne.

Efeito: antisséptico.

Modo de usar: aplicar na região mentoniana e perilabial 1 ou 2 vezes/dia.

► **Loção com peróxido de benzoíla e enxofre**

Peróxido de benzoíla	2 a 5%
Enxofre sublimado	5%
Propilenoglicol	2 mℓ
Loção de Lannete q.s.	100 g

Indicação: acne.

Efeito: antisséptico, antisseborreico e ceratolítico.

Modo de usar: aplicar na região mentoniana 1 ou 2 vezes/dia.

► **Loção de lindano (γ-hexaclorocicloexano)**

Lindano	1%
Loção base q.s.	100 mℓ

Indicação: sarnas sarcóptica, notoédrica, psoróptica.

Efeito: acaricida.

Modo de usar: aplicar nas áreas acometidas 1 vez/dia, durante 1 a 2 semanas.

► **Loção de tiabendazol**

Tiabendazol	5%
Propilenoglicol	100 mℓ

Indicação: otocaríase (*Otodectes cynotis*).

Efeito: acaricida.

Modo de usar: aplicar nos meatos acústicos externos, 1 a 3 vezes/dia, durante 3 semanas.

► **Loção antimicótica com ácido benzoico**

Iodo metaloide	1 g
Ácido salicílico	2 g
Ácido benzoico	3 g
Álcool 70% q.s.	100 mℓ

Indicação: dermatofitoses.

Efeito: fungicida.

Modo de usar: aplicar nas áreas acometidas 1 a 3 vezes/dia.

► Loção de timol composta

Timol	0,12 g
Ácido salicílico	4 g
Tintura de iodo forte	24 mℓ
Álcool absoluto q.s.	100 mℓ

Indicação: onicomicoses.

Efeito: fungicida, antisséptico, antipruriginoso.

Modo de usar: aplicar nas unhas/cascos infectados 1 a 2 vezes/dia.

Observação: pode atrair insetos e, portanto, deve-se evitar seu uso em locais que tenham moscas ou mosquitos em abundância.

► Loção éter-alcoólica com iodo

Glicerina	2 mℓ
Tintura de iodo	2 mℓ
Formol	1 mℓ
Ácido salicílico	2 g
Ácido benzoico	2 g
Álcool	30 mℓ
Éter	30 mℓ

Indicação: onicomicoses.

Efeito: fungicida.

Modo de usar: aplicar nas unhas/cascos infectados 1 a 2 vezes/dia.

Observação: prescrições com éter têm validade limitada (30 dias).

► Loção antimicótica com cetoconazol

Cetoconazol	2%
Loção base q.s.	100 mℓ

Indicação: dermatofitose, malasseziose.

Efeito: fungicida.

Modo de usar: aplicar nas áreas acometidas de 1 a 3 vezes/dia.

► **Loção com ciprofloxacino**

Ciprofloxacino	0,35%
Loção base q.s.	100 mℓ

Indicação: pododermatite bacteriana, acne.

Efeito: bactericida.

Modo de usar: aplicar nas áreas acometidas de 2 a 3 vezes/dia.

■ ***Emulsões, pomadas, unguentos e cremes***

► **Emulsão óleo/água antiescabiótica**

Benzoato de benzila	25 mℓ
Trietanolamina	0,5 mℓ
Ácido oleico	2 g
Água destilada	100 mℓ

Indicação: sarna sarcóptica, psoróptica.

Efeito: acaricida.

Modo de usar: aplicar nas áreas lesadas diariamente, durante 1 ou 2 semanas.

Observação: contraindicada para felinos.

► **Pomada salicilada**

Vaselina salicilada a 4%	50 g

Indicação: ceratose dos pontos de apoio, ceratose seborreica.

Efeito: ceratolítica.

Modo de usar: aplicar 1 ou 2 vezes/dia, sendo uma das aplicações no período noturno, nos pontos de apoio (articulações umerorradioulnares, tarso-tibiofibulares etc.).

► **Pomada de Milian**

Sulfato de potássio	5 mℓ
Óxido de zinco	0,5 g
Vaselina	50 g
Lanolina	50 g

Indicação: sarnas sarcóptica, notoédrica, psoróptica, corióptica.

Efeito: acaricida.

Modo de usar: aplicar nas áreas lesadas 1 a 2 vezes/dia, durante 1 a 2 semanas.

► **Pomada anti-habronemótica**

Triclorfon	2%
Dexametasona	0,25%
Vaselina sólida q.s.	100 g

Indicação: habronemose.

Efeito: larvicida, anti-inflamatório.

Modo de usar: aplicar nas áreas acometidas 1 vez/dia.

► **Pomada anti-habronemótica com DMSO (dimetilsulfóxido)**

Triclorfon	2%
DMSO	10 a 15%
Vaselina sólida q.s.	100 g

Indicação: habronemose.

Efeito: larvicida, anti-inflamatório, umectante.

Modo de usar: aplicar nas áreas acometidas 1 vez/dia.

► **Creme com ureia e ácido salicílico**

Ureia	20 a 30%
Ácido salicílico	3 a 4%
Creme com oléo de uva	100 g

Indicação: ceratose dos pontos de apoio, ceratose seborreica.

Efeito: ceratolítico, redutor, descamante.

Modo de usar: aplicar 1 ou 2 vezes/dia, sendo uma das aplicações no período noturno, nos pontos de apoio (articulações umerorradioulnares, tarso-tibiofibulares etc.).

► **Creme com ureia**

Ureia	20 a 30%
Creme não iônico com óleo de amêndoas doces	100 g

Indicação: ceratose dos pontos de apoio, ceratose seborreica.

Efeito: ceratolítico, hidratante, redutor.

Modo de usar: aplicar 1 ou 2 vezes/dia, sendo uma das aplicações no período noturno, nos pontos de apoio (articulações umerorradioulnares, tarso-tibiofibulares etc.)

► **Creme com eusolex (FPS 15)**

Eusolex	7%
Oxibenzona	3%
Óxido de titânio	5%
Creme com óleo de uva q.s.	100 g

Indicação: dermatite actínica.

Efeito: fotoprotetor, antiactínico.

Modo de usar: aplicar nas áreas despigmentadas ou com rarefação pilosa e lesada.

► Cremes antimicóticos

Clotrimazol	1%
Creme não iônico q.s.	100 g
Nistatina	0,15 g
Creme não iônico q.s.	30 g
Nitrato de miconazol	2%
Creme não iônico q.s.	50 g
Cetoconazol	2%
Creme não iônico q.s.	50 g

Indicação: dermatofitoses, malasseziose.

Efeito: fungicida.

Modo de usar: aplicar em lesões localizadas 1 vez/dia.

Géis

► Gel com peróxido de benzoíla

Peróxido de benzoíla	2,5 a 5%
Gel de carboximetilcelulose a 1%	100 g

Indicação: acne.

Efeito: antisséptico, antisseborreico, comedolítico, ceratolítico.

► Gel com clindamicina

Clindamicina	2%
Gel base q.s.	100 g

Indicação: acne.

Efeito: antisséptico (bacteriostático).

► Gel com mupirocina

Mupirocina	2%
Gel base q.s.	100 g

Indicação: acne, piodermites localizadas

Efeito: antisséptico (bactericida).

► Gel com ácido fusídico

Ácido fusídico	2%
Gel base q.s.	100 g

Indicação: acne, piodermites localizadas

Efeito: antisséptico (bactericida).

■ *Soluções*

► **Solução adstringente**

Ácido tânico	5%
Ácido salicílico	5%
Álcool a 70% q.s.	100 mℓ

Indicação: dermatite úmida aguda.

Efeito: adstringente, anidrótico, antisséptico.

► **Soluções otológicas**

SOLUÇÃO DE CLOREXIDINA

Clorexidina gliconato	0,5%
Veículo otológico q.s.	30 mℓ

Indicação: otites ceruminosas, otites externas inespecíficas.

Efeito: antisséptico, bactericida.

Modo de usar: aplicar no meato acústico externo acometido 2 a 3 vezes/dia.

SOLUÇÃO DE ÁCIDO ACÉTICO

Ácido acético 2%	30 mℓ
Água destilada	30 mℓ

Indicação: otomicose (otites levedúricas), otoacaríases.

Efeito: fungicida.

Modo de usar: aplicar no meato acústico externo acometido 2 a 3 vezes/dia.

SOLUÇÃO DE CIPROFLOXACINO

Ciprofloxacino	0,35%
Fluocinolona	0,01 a 0,02%
Lidocaína	1%[8]
Veículo otológico q.s.	30 mℓ

Indicação: otites bacterianas, acompanhadas de inflamação.

Efeito: bactericida, anti-inflamatório.

Modo de usar: aplicar no meato acústico externo acometido 2 a 3 vezes/dia.

SOLUÇÃO DE TOBRAMICINA

Tobramicina[9]	0,30%
Fluocinolona	0,01 a 0,02%
Lidocaína	1%[8]
Veículo otológico q.s.	30 mℓ

Indicação: otites bacterianas, acompanhadas de inflamação.

Efeito: bactericida, anti-inflamatório.

Modo de usar: aplicar no meato acústico externo acometido 2 a 3 vezes/dia.

SOLUÇÃO DE MICONAZOL

Miconazol	1 a 2%
Fluocinolona	0,01 a 0,02%
Lidocaína	1%[8]
Veículo otológico q.s.	30 mℓ

Indicação: otomicose (otites levedúricas) acompanhadas de inflamação.

Efeito: fungicida, anti-inflamatório.

Modo de usar: aplicar no meato acústico externo acometido 2 a 3 vezes/dia.

SOLUÇÃO DE CETOCONAZOL

Cetoconazol	1 a 2%
Fluocinolona	0,01 a 0,02%
Lidocaína	1%[8]
Veículo otológico q.s.	30 mℓ

Indicação: otomicose (otites levedúricas) acompanhadas de inflamação.

Efeito: fungicida, anti-inflamatório.

Modo de usar: aplicar no meato acústico externo acometido 2 a 3 vezes/dia.

SOLUÇÃO DE CIPROFLOXACINO E MICONAZOL

Ciprofloxacino	0,35%
Miconazol	1 a 2%
Fluocinolona	0,01 a 0,02%
Lidocaína	1%[8]
Veículo otológico q.s.	30 mℓ

Indicação: otites bacterianas e fúngicas (otites levedúricas), acompanhadas de inflamação.

Efeito: fungicida, bactericida, anti-inflamatório.

Modo de usar: aplicar no meato acústico externo acometido 2 a 3 vezes/dia.

SOLUÇÃO DE FLUOCINOLONA

Princípio ativo[10]	2%
Fluocinolona[11]	0,01 a 0,03%
Veículo otológico q.s.	30 mℓ

Indicação: otites eczematosas/estenosantes.

Efeito: anti-inflamatório.

Modo de usar: aplicar no meato acústico externo acometido 2 vezes/dia.

► **Soluções indicadas em outras dermatoses**

SOLUÇÃO DE ACETATO DE ZINCO E CHUMBO

Acetato de zinco ou alumínio	87 g
Acetato de chumbo	150 g
Água q.s.	1.000 mℓ

Empregar em solução a 1:10.

Indicação: dermatite úmida aguda, piodermites (calos, interdigitais etc.), impetigo.

Efeito: antisséptico, adstringente.

Modo de usar: compressas úmidas (4 a 6 vezes/dia), pedilúvios.

PERMANGANATO DE POTÁSSIO (COMPRIMIDOS, PAPÉIS)

Empregar em solução aquosa a 1:10.000 a 1.40.000. Diluir imediatamente antes do uso (1 comprimido ou 1 papel de 0,1 g em 1 a 4 ℓ de água tépida ou quente, dissolvendo-o por completo).

Indicação: dermatite úmida aguda, piodermites (calos, interdigital etc.), impetigo, dermatites exsudativas.

Efeito: antisséptico, adstringente.

Modo de usar: compressas úmidas, pedilúvio.

SOLUÇÃO DE DEMIANOVICH MODIFICADA

Solução A

Ácido clorídrico	10 g
Água destilada q.s.	100 mℓ

Solução B

Hipossulfito de sódio	40 g
Água destilada q.s.	100 mℓ

Indicação: sarnas sarcóptica, notoédrica, psoróptica, corióptica.

Efeito: acaricida.

Modo de usar: aplicar, sequencialmente, as soluções A e B nas áreas lesadas, 1 a 2 vezes/dia, durante 1 a 2 semanas.

Observação: por desencadear reação exotérmica, pode provocar desconforto.

SOLUÇÃO DE TRICLORFON

Triclorfon	3 a 4 g
Propilenoglicol q.s.	100 mℓ

Indicação: sarnas sarcóptica, notoédrica, demodécica, psoróptica e corióptica.

Efeito: acaricida.

Modo de usar: aplicar diariamente nas áreas lesadas, durante 1 a 2 semanas.

Observação: na demodiciose, aplicar por, no mínimo, 8 semanas ou até a negativação do exame parasitológico do raspado cutâneo.

SOLUÇÃO DE FORMAMIDINA (DIAMIDINA, AMITRAZ) A 12,5%

Indicação: sarnas sarcóptica, demodécica, notoédrica.

Efeito: acaricida.

Modo de usar: imediatamente antes do uso, diluir 2 a 4 mℓ da especialidade farmacêutica[12] em 1.000 mℓ de água, aplicando a cada 7 dias nas áreas lesadas, até a negativação do exame parasitológico do raspado cutâneo.

Observação: aplicar após banhar e secar o animal com o xampu apropriado; utilizar luvas para a aplicação; produto inflamável antes de diluído; hiperglicemiante e desencadeante de estados de letargia e sonolência.

SOLUÇÃO AQUOSA DE TRICLORFON

Triclorfon	3 g
Água destilada	100 mℓ

Indicação: otoacaríase (*Otodectes cynotis*).

Efeito: acaricida.

Modo de usar: aplicar, subsequentemente ao uso de ceruminolíticos, nos meatos acústicos externos 1 a 3 vezes/dia, durante 21 dias.

Observação: fotodegradável: manter em frasco escuro.

SOLUÇÃO DE STRAUNARD

Tintura de iodo	20 mℓ
Violeta de genciana a 2%	20 mℓ
Tintura de benjoim	2 mℓ

Indicação: dermatofitoses.

Efeito: fungicida, anti-inflamatório.

Modo de usar: aplicar nas áreas lesadas 1 a 2 vezes/dia, até a remissão lesional.

SOLUÇÃO DE HIPOSSULFITO (TIOSSULFATO) DE SÓDIO

Hipossulfito de sódio	20 a 30 g
Água destilada q.s.	100 mℓ

Indicação: malassezíase (pitirosporose) cutânea.

Efeito: esfoliante, descamativo, leveduricida.

Modo de usar: aplicar nas áreas lesadas 1 a 2 vezes/dia.

SOLUÇÃO DE MICONAZOL

Miconazol	2%
Loção base q.s.	30 mℓ

Indicação: dermatomicoses.

Efeito: antifúngico

Modo de usar: aplicar nas áreas lesadas 1 a 2 vezes/dia.

BIBLIOGRAFIA

Ackerman, L.J. *Pratical canine dermatology*. 3 ed. California: AVP; 1989.

Ackerman, L.J. *Pratical feline dermatology*. 3 ed. California: AVP; 1989.

Drogaderma. *Formulário dermatológico*. São Paulo: Drogaderma; 1993.

Drogaderma. *Formulário dermatológico*. 11 ed. São Paulo: Drogaderma; 2000.

Drogaderma. *Veículos para formulações dermatológicas*. São Paulo: Drogaderma; 1995.

Facaldi, E.L. *Nomina farmacêutica. Conceitos de formas farmacêuticas. Sinergismo e incompatibilidade. Problemas na prescrição. A ética na relação veterinário-farmacêutico. Manipulação pouco usual*. Palestra. Curso de Especialização em Dermatologia Veterinária. Pró-Reitoria de Cultura e Extensão, Departamento de Clínica Médica, Sociedade Brasileira de Dermatologia Veterinária. São Paulo, Outubro de 2004.

Fonseca, A.; Prista, L.N. *Manual de terapêutica dermatológica e cosmetologia*. São Paulo: Roca; 1993.

Halliwell, R.E. Rational shampoo therapy in veterinary dermatology. *J Small Anim Practice*, v. 32, pp. 401-7, 1991.

Kwochka, K.W. Rational shampoo therapy in veterinary dermatology, In: Campfield, W.W. *Proceedings of the 11th Annual Kan Symposium for the treatment of small animal disease*. Kal Kan Foods, Vernon, California, p. 87, 1988.

Kwochka, K.W. Treatment of seborrhea in the American Cocker Spaniel. In: Kirk, R.W. *Current veterinary therapy*. 11 ed. Philadelphia: Saunders; 1992. pp. 523-7.

Larsson, C.E. Terapêutica dermatológica tópica. In: Andrade, S.F. *Manual de terapêutica veterinária*. 2 ed. São Paulo: Roca; 2002. Capítulo 8, pp. 115-45.

Larsson, C.E. Terapia das dermatites piogênicas. In: *Boletim Informativo*, 15. Anais do 4º Ciclo Regional de Atualização Clínica da Solvay Laboratórios, Campinas, pp. 2-25, 1989.

Larsson, C.E.; Otsuka, M. Lack of efficacy of amitraz collars for the treatment of generalized demodicosis (GD). *Vet Derm*. v. 11 (suppl.), p. 44, 2000.

Mason, K.V.; Frost, A.; O'Boyle, D.; McKinnon, L. A dose response study to determine the optimal concentration of chlorhexidine in a shampoo base *Vet. Dermatol*., v. 11 (suppl. 1), p. 20, 2000.

Muller, G.H.; Kirk, R.W.; Scott, D.W. *Dermatologia dos pequenos animais*. 3 ed. Manole: São Paulo; 1985.

Randolph, R.W. Antimicrobial therapy for pyoderma in dogs. *Mod Vet Prac*., v. 66, pp. 988-94, 1985.

Rodrigues, L.A. *Glossarium – compêndio de indicações terapêuticas*. Dermatologia. São Paulo: Elea; 1995/96.

Scott, D.W.; Miller Jr., W.H. *Equine dermatology*. 1 ed. Philadelphia: Saunders; 2003.

Scott, D.W.; Miller JR, W.H.; Griffin, C.E. Muller & Kirks. *Small animal dermatology*. 5 ed. Philadelphia: Saunders; 1995.

Scott, D.W.; Miller Jr., W.H.; Griffin, C.E. *Muller & Kirks. Small animal dermatology*. 6 ed. Philadelphia: Saunders; 2000.

Tennant, B. *Small animal formulary*. British Small Animal Veterinary Association Stephens & George, Wales, 1994.

Vieira, F.C.; Pinheiro, V.A. *Formulário veterinário farmacêutico*. São Paulo: Pharmabooks; 2004.

[1]Emulsão: palavra derivada do termo latino *emulsio*, aludindo ao ato de mugir, ordenhar, aplicando-se, portanto, genericamente, a todas as preparações de aspecto leitoso.

[2]Pomada: termo derivado do latim *pomatum*, de *pomum*, fruto da macieira ou do marmeleiro, ou seja, preparação cosmética feita com a polpa da maçã ou do marmelo.

[3]Unguento: palavra derivada do latim *ungentu*, utilizada originalmente como composição aromática para perfumar os corpos. Na atualidade, identifica-se ao sentido de pomadas. Os verdadeiros unguentos são considerados como pomadas com resinas, atualmente denominadas pomadas resinosas.

[4]Tensos ou tensioativos: produtos que diminuem a tensão entre as duas fases (água/óleo ou óleo/água); representam o grupo de agentes emulsivos (substâncias capazes de conferir estado de emulsão) ou emulgentes (substâncias que fazem emulsão). Os tensioativos são classificados como aniônicos (carga residual negativa), catiônicos (carga residual positiva), não iônicos (sem carga residual) e anfóteros (carga positiva ou negativa, na dependência do pH do meio).

[5]Umectante ou umectador: produto capaz de umectar (molhar, umedecer) a camada córnea, por ser higroscópica e, portanto, absorver e reter água.

[7]A critério do médico-veterinário.

[8]Em caso de otalgia evidente.

[9]Não utilizar se houver rompimento de membrana timpânica.

[10]Na dependência do agente etiológico (p. ex., ciprofloxacino 0,35% e/ou cetoconazol 2%).

[11]Em felinos pode-se utilizar até 0,05%.

[12]Triatox®, Amitracid®, Amitox®, Ticktraz®.

56

Farmacodermias

Carlos Eduardo Larsson

Tal como o publicado em edição pretérita desta obra, bem como em capítulo congênere de tratado de dermatologia de coautoria do autor, recém-editado (2016), qualquer fenômeno mórbido de ocorrência ou risco indesejável, afetando distintos sistemas orgânicos, advindos de procedimentos profiláticos medicamentosos ou cirúrgicos, de paciente é denominado evento adverso. Quando decorre do uso de um determinado medicamento recebe a designação de **reação adversa ao medicamento** (RAM).

As RAMs não são intencionais, são desprovidas de propósito doloso, levando a eminente risco de morte do paciente. O insólito àqueles que observam sua ocorrência é que a manifestação decorre do uso em doses habituais de ativos empregados visando: ao estabelecimento de diagnóstico, à imunização, à profilaxia ou ao tratamento de moléstias ou, ainda, quando se busca alterar funções fisiológicas do organismo.

Na maioria das vezes é extremamente difícil e laborioso caracterizar o agente eliciador, pois todo e qualquer ativo tem, em potencial, a possibilidade de desencadear a RAM. Afora isto, é habitual deparar-se com animais sendo submetidos à chamada polifarmárcia.

O que mais angustia e preocupa o profissional, ademais da incapacidade funcional gerada ou da eventual letalidade, são os custos gerados que se somam àqueles do procedimento e, principalmente, a diminuição da credibilidade do clínico veterinário perante o proprietário, a insatisfação e o não retorno deste no acompanhamento clínico proposto.

Neste decênio, publicou-se no Brasil uma excelente obra (*Reações adversas às drogas – o espectro dermatológico na prática clínica*), por eméritos dermatologistas paulistas. Por ser oportuno e perfeitamente extrapolável, transcreve-se um trecho do prefaciado pelos autores (Criado e Criado, 2014):

> "As reações adversas a drogas (medicamentos) são um preço a ser pago no atual estágio do conhecimento médico humano. São inerentes à prática médica, no entanto os profissionais da saúde devem estar habilitados a reconhecê-las e manejá-las da forma mais adequada possível a fim de diminuir os agravos à saúde dos pacientes por elas acometidos. Calcula-se que o risco de uma reação adversa à droga seja de 1 a 3% na população geral e de 6 a 30% nos doentes hospitalizados, com incidência de 0,3% de êxitos letais. Essas frequências demonstram a extrema relevância do tema.
>
> Particularmente o tegumento é, com frequência, acometido pelas reações adversas a drogas, com quadros clínicos muito variados e replicados por várias drogas distintas, com manifestações de menor gravidade como o prurido *sine materia*, que traz impacto negativo na qualidade de vida do doente, ou manifestações de gravidade como a necrólise epidérmica tóxica e as hepatites, pneumopatias e nefropatias medicamentosas que, por vezes, culminam em óbito.
>
> Assim, há grande prejuízo à vida das pessoas afetadas por reações adversas, hoje ainda mais possíveis diante do uso de múltiplas medicações pela comunidade em geral, aliado ao surgimento de novo armamentário terapêutico que inclui desde vacinas profiláticas até classes medicamentosas emergentes como os agentes antirretrovirais, agentes biológicos e a terapia-alvo oncológica, que dia após dia somam novas manifestações clínicas de efeitos indesejáveis do tratamento médico.

> Os custos ao sistema de saúde também são gigantescos. Na última década estimou-se que 177,4 bilhões de dólares tenham sido gastos anualmente nos EUA como resultado de despesas com reações adversas a drogas no sistema de saúde."

Dentre as RAMs, evidenciadas no cotidiano da clínica dermatológica veterinária, em magnitude crescente, pelo acúmulo de novéis conhecimentos etiopatogênicos e pela pletora de medicamentos lançados, de forma paulatina, pela indústria farmacêutica, até de forma açodada, merecem destaque, entre as dermatoses por noxas químicas, as denominadas erupções tegumentares por medicamentos, que têm como sinonímia as designações "toxidermia medicamentosa" (TXM), "erupção medicamentosa" (EMt), "dermatite medicamentosa" (DM), "reação medicamentosa adversa" (RMA) ou, finalmente, de forma clássica, na dermatologia brasileira (humana e veterinária), "farmacodermia" (FMD).

Qualquer que seja a designação, estas reações insólitas, pouco críveis, acometem inúmeros órgãos, sistemas ou tratos (rins, fígado, trato gastrintestinal, hematopoético, sistema nervoso central etc.). O tegumento, envolvendo pele, fâneros e mucosas, também, se inclui como órgão-alvo. Neste, quando se assesta, pela evidente visibilização da enfermidade, elicia grande preocupação, sobressaltando os proprietários, inquietando o clínico veterinário pela surpresa do desencadeamento e descabida, por vezes, sensação de culpa.

Historicamente, as farmacodermias surgem, no contexto da patologia médica humana, no século 19, com os relatos de Jadassohm e Almkvist, envolvendo as reações tegumentares desencadeadas pelos halogenados, e de Brocq e Naegeli, que caracterizaram, clinicamente, as insólitas, ainda hoje, reações fixas. No início do século 20, Milian descreveu o biotropismo e o "eritema do nono dia". Considera-se que tais fatos tomaram tamanho vulto que estimularam, em distintos países, a criação de agências de notificação, a exemplo do Food and Drug Administration (FDA), nos EUA.

Em Dermatologia Veterinária, tão somente a partir dos anos 1990, do século 20, surgem, nos tratados dermatológicos norte-americanos, capítulos envolvendo as farmacodermias evidenciadas em animais. No Brasil, em 1993, em palestra ministrada nas "Tertúlias dermatológicas veterinárias", promovida em tradicional faculdade de Medicina Veterinária paulista, abordou-se o tema pela primeira vez, descrevendo dezenas de casos relacionados a bases medicamentosas e a imunógenos prescritos de rotina.

Conceitualmente, entende-se por **farmacodermias** os quadros mórbidos pleomórficos, infrequentes, recidivantes, mucotegumentares, com prurido (protopático ou epicrítico) variável, com sintomatologia geral e com lesões cutâneas de tipos e configurações variáveis, com *prognosis quoad tempus, valetudinem et vitam* diverso.

A incidência ou prevalência das RAMs é habitualmente desconhecida. O maior problema na determinação da sua magnitude está vinculado à dificuldade de estabelecimento do preciso diagnóstico. A acuracidade é altamente dependente da perícia do clínico, da habilidade em coligir informações e da qualidade destas. É mister que se aclare que mesmo os habilidosos e experientes clínicos têm imensas dificuldades de determinação da causalidade, e que mesmo os peritos discordam em cerca de metade dos casos.

A ocorrência das RAMs entre pacientes humanos, embasando-se em metanálise, é estimada em percentis variando entre 1,5 e 35% dos enfermos hospitalizados. Embora se esteja longe de um consenso, a ocorrência em nosocômios veterinários seria de cerca de 1%.

O que está bem determinado é a heterogeneidade de pacientes. Há evidente predisposição entre animais, relacionada com hereditariedade (aqueles de raça definida), espécie, a exemplo dos felinos, sempre motivo de preocupação (Quadro 56.1), raça e enfermidades de base (dermatite atópica).

A verossimilhança da ocorrência das RAMs tem nítida correlação com novéis aspectos da reação, gravidade do quadro, tempo de lançamento da especialidade farmacêutica e experiência do uso do medicamento e, até, com o espírito de inconformismo e de litígio do proprietário ou preposto.

Alguns fatos citados em dermatologia humana devem ser destacados visando a reflexão, cotejamento e até extrapolação com o que se pode evidenciar na clínica dermatológica de equinos, caninos e felinos já que, exatamente, nessa ordem decrescente de ocorrência, situam-se as FMDs nestes espécimes (respectivamente, em percentis de 4%, 2% e 1,6%). A morbidade, em pacientes humanos, é bem menor em crianças, pressupostamente pela imaturidade imune e pela ausência, nos primeiros anos de vida, de sensibilização

pretérita. Já, em senectos, os índices de morbidade são maiores, pois é comum o uso de múltiplas drogas associadas, pela falência imunológica dos gerontes e pelas alterações farmacocinéticas de metabolismo, em faixas etárias extremas. Em termos etários e de predisposição sexual, as FMDs de pacientes humanos (1,4% de todas as dermatopatias atendidas em serviço de dermatologia de faculdade de medicina paulistana), em São Paulo, preponderam entre as mulheres (72,3%), com idades variando entre 21 e 40 anos (70%).

A letalidade, em dermatopatas humanos, em forma clínica grave (síndrome de Lyell), principalmente quando mais de 90% da área de superfície corporal (18,5% dos casos) está comprometida pela necrólise epidérmica tóxica (NET), é da ordem de 33%.

Infelizmente, quase inexistem trabalhos publicados ou apresentados em conclaves, no Brasil, que envolvam dados clinicoepidemiológicos, que permitam a caracterização nosogeográfica em pacientes animais. Um dos raros trabalhos existentes no país envolve 13 anos (159 meses) de atendimento dermatológico, em serviço especializado, vinculado a hospital-escola veterinário de São Paulo. Naquele interregno atenderam-se 28.541 novos casos (caninos, felinos e equinos) dos quais 40 (0,14%) apresentavam quadro clínico com diagnóstico, perfeitamente estabelecido, de reações medicamentosas adversas. Ou seja, atenderam-se cerca de três casos anuais (1 caso a cada quadrimestre). As FMDs foram mais frequentes em caninos, de raça definida (82,5%), principalmente, Poodles (51,5%), Pinschers (15,1%), Cocker e Lhasa Apso (6,1%), na faixa etária dos 12 a 60 meses (60%).

QUADRO 56.1 Medicamentos de uso com cautela ou não recomendados para terapia de felinos.

Medicamento	Efeito
Acetoaminofeno (paracetamol)	Metemoglobinemia. Anemia com corpúsculos de Heinz
Apomorfina	Depressão do sistema nervoso central
Azatioprina	Supressão medular
Benzoato de benzíla, sulfeto de selênio, alcatrão (xampus/soluções)	Ataxia, coma, óbito
Benzocaína	Metemoglobinemia, edema laríngeo
Cisplatina	Edema pulmonar agudo (fatal)
Fenitoína	Anorexia, ataxia, atrofia dérmica, sedação
Fosfato de sódio (enemas)	Ataxia, depressão, êmese, hematoquezia
Hexaclorofeno (xampus antissépticos, enemas)	Êmese, depressão, ataxia, paralisia
Permetrina	Hipercinesia, hiperestesia, mioclonia
Propiltiouracila	Letargia, astenia, anorexia, diáteses hemorrágicas
Tiacetarsamida	Pirexia, dispneia, edema pulmonar (fatal)

Fonte: Maddison e Page, 2005.

Da Universidade de Cornell (EUA), na Faculdade de Veterinária, derivou levantamento retrospectivo de FMD envolvendo, respectivamente, 101 caninos e 14 felinos. A morbidade oscilou entre 1,6% (felinos) e 2,2 (caninos), atendidos em 7 anos (1990-1996). Os autores não puderam caracterizar predisposição à enfermidade relacionada ao sexo ou à idade, em ambas as espécies, todavia as RAMs foram mais frequentes em caninos sem perfeita definição racial.

ETIOPATOGENIA

As farmacodermias podem decorrer do uso de todo e qualquer medicamento ou imunógeno, administrado ou utilizado pelas vias: oral, parenteral, inclusive por inalação, ou percutânea. A despeito de uma aparente maior predisposição dos pacientes humanos HIV-positivos manifestarem-na (quiçá, por maior utilização de medicamentos), nos animais, mormente nos felinos, a infecção ou doença por retrovírus não guarda relação com a ocorrência destas reações.

No homem, aqueles atópicos ou portadores de lúpus eritematoso sistêmico têm maior predisposição à reação. Nos animais, considera-se que algumas raças caninas seriam mais predispostas, principalmente as raças que se incluem dentre os chamados *fuzzy dogs*/*fuzzy hair coats* (Poodle, Bichon Frisé, Yorkshire, Silky, Pequinês, Maltês) e, ainda, Dobermann, Schnauzer, Dálmata, Pastor-australiano, Pastoringlês, Scottish Terrier, Fox Terrier (pelo de arame), Galgo.

Por vezes o clínico, principalmente, o dermatológo, se vê em dificuldades para caracterizar qual fármaco seria o responsável pelo desencadeamento do quadro pelo simples fato de o proprietário ou preposto desconhecer qual(is) medicamento(s) foi(ram) utilizado(s) preteritamente. Em muitas ocasiões determinadas classes de fármacos (vermífugos, anestésicos, contrates radiológicos, anticonceptivos, xampus, condicionadores, pastas, cremes, unguentos etc.) ou imunógenos não são considerados como tal. Soma-se, ainda, o fato de que em associações de fármacos (polifarmácia) utilizados, concomitantemente, fica extremamente difícil individualizar qual deles é o agente desencadeante.

No levantamento retrospectivo de ocorrência de FMD, em 40 pacientes animais, da casuística paulista (1992-2005), referido anteriormente, em 10% foi impossível identificar o fármaco eliciador e, em 12,5%, os proprietários, apesar de referir o emprego de medicamentos, em passado recente, não recordavam ou simplesmente desconheciam seu princípio ativo ou nome comercial. No entanto, remanesceram 77,5% de casos em que o causador foi cabalmente identificado.

As farmacodermias podem ser classificadas sob diferentes modalidades:

- Previsíveis (esperadas) ou imprevisíveis (idiossincrásicas)
- Alérgicas ou não alérgicas (pseudoalérgicas).

As reações previsíveis, geralmente, são dose-dependentes e guardam plena relação com a ação farmacológica do medicamento (atrofia, telangiectasia e falacrose secundária a citostáticos; sonolência relacionada a anti-histamínicos).

As reações imprevisíveis (idiossincrásicas), por sua vez, são dose-independentes, sendo, no geral, associadas a resposta imune individual ou herança genética, responsável por anomalias enzimáticas ou metabólicas. Os metabólitos de medicamentos provêm da ação enzimática do citocromo P-450 (fase enzimática I) e de outras enzimas oxidativas presentes no tegumento. Tais produtos necessitam ser, então, destoxificados (fase enzimática II) por enzimas como a epóxi-hidrolase ou glutationa-S-transferase. Havendo anomalias enzimáticas constitucionais, ocorre a geração anômala de metabólitos e/ou acúmulo daqueles mais toxigênicos do que o próprio medicamento. Este acúmulo, nos ceratinócitos, propicia a ligação hapteno-proteína, eliciando resposta imunomediada.

As reações imunológicas envolvidas nas farmacodermias incluem os clássicos quatro tipos de reações de hipersensibilidade.

A despeito de que todo e qualquer medicamento possa estar envolvido no desencadeamento das reações medicamentosas idiossincrásicas, na rotina clínica se evidencia, na dependência da espécie animal, que alguns deles são mais contumazes. Assim, nos equinos, têm-se as sulfas, as penicilinas, as avermectinas, os tranquilizantes fenotiazínicos, a fenilbutazona, certos diuréticos e antipiréticos (Quadro 56.2).

Nos carnívoros, arrolam-se, também, sulfonamídicos (cães e gatos), penicilinas (cães e gatos), cefalosporina (cães e gatos), levamisol, dietilcabamazina, 5-fluorocitosina, ciclosporina (cães). Os produtos de uso tópico (xampus, unguentos, pomadas, cremes, pulicidas. pulistáticos, carrapaticidas, halogenados) são aqueles mais comumente desencadeadores de reações medicamentosas, tantos nos herbívoros como nos carnívoros.

QUADRO 56.2 Farmacodermia nos equinos.

Farmacodermia	Frequência	Medicamentos causadores
Urticária/angioedema	C	Penicilinas, tetraciclinas, ciprofloxacino, estreptomicina, neomicina, ácido acetilsalicílico, fenilbutazona, vacinas, antissoros, flunixino, ferro, acepromazina
Eritrodermia	C	Sulfas potencializadas
Eritema pleomórfico	C	Sulfas, ceftiofur, vacinas
Erupção maculopapular	MR	Fenilbutazona
Pênfigo foliáceo	MR	Penicilina
Miscelânea		
Piogranuloma estéril		Ivermectina
Vasculite		Fenilbutazona
Tricorrex e hipotricose		Ivermectina
Prurido de cauda		Moxidectina
Linfoma-símile		Associação de fármacos

C: comum; MR: muito rara. Fonte: Scott e Miller Jr., 2003.

Quanto ao mecanismo eliciador de fenômenos imunomediados relacionados a medicamentos, nem sempre ele está claramente evidente. Todavia, na rotina, pode-se caracterizar fatos que, somados ou combinados, permitem pressupor um mecanismo imune desencadeador. São eles:

- Reações distintas do efeito farmacológico do medicamento
- Um único medicamento pode produzir diferentes tipos de erupção
- Ao exame dermatológico, muitas das reações evidenciadas assemelham-se às alergias tegumentares
- Geralmente há um período prévio de sensibilização
- A reexposição ao medicamento produz erupções em período mais curto
- A hipersensibilidade é perene.

Ainda, na modalidade classificatória "alérgica" e "não alérgica", refere-se a uma série de quadros ou entidades mórbidas evidenciadas nos animais e homem e incluídas dentre as "não alérgicas". São elas:

- **Intolerância**: são os quadros de toxicidade evidenciados em doses habitualmente não tóxicas para o paciente tratado, tais como, em pacientes maleitosos submetidos à terapia com quinina, o desencadeamento de zumbido ótico ou os quadros eméticos, por vezes incoercíveis, desencadeados pela eritromicina e outros macrolídios
- **Idiossincrasia**: quando se manifesta evidente quadro antagônico àquele da ação farmacológica, a exemplo do óbito desencadeado pelo benzoato de benzila, em uso tópico (sabões ou soluções), no tratamento da escabiose felina, ou o estado de agitação manifestado em animais tentativamente "sedados" pela prometazina
- **Superdosagem**: evidencia-se em todo e qualquer paciente submetido a grandes doses de medicamentos, ou seja, quando ultrapassa o limite de tolerância ao medicamento, em tempo de tratamento curto ou longo (efeito cumulativo). E o clássico desencadeamento de quadros paréticos, atáxicos etc., em cães tratados com soluções muito concentradas de diamidina (amitraz)

- **Distúrbio ecológico**: são os corriqueiros episódios de assestamento de infecções cutâneas, por bactérias patogênicas, ou de disquezias que se instalam e se manifestam ao final do protocolo de terapia com antimicrobianos de amplo espectro
- **Biotropismo**: evidenciado, com frequência, em pacientes tratados com medicamentos com potencial imunossupressor ou antibiose, como aqueles quadros de instalação ou exacerbação de demodicidose em cães, portadores do ácaro ou com alta clínica pretérita, e submetidos a corticoideterapia, que altera o sistema de defesa
- **Liberação de histamina mastocitária**: com a instalação de quadros pruriginosos e urticários em animais submetidos a tratamento com antitussígenos com codeína, naqueles atropinizados ou em animais submetidos à ação de contrastes radiográficos iodados
- **Reações fotoquímicas**: esporadicamente diagnosticadas em animais medicados com fenotiazínicos, sulfonamídicos, dimetilclortetraciclina ou arraçoados com alimentos contendo glutamato monossódico ("síndrome da comida chinesa") e que manifestam reações eritematosas e exsudativas cutâneas após a exposição solar. O componente lumínico pode desencadear seus efeitos deletérios por mecanismo fototóxico, ou seja, quando a radiação produz quadro clínico em áreas mais expostas (pelame rarefeito), sendo dose-dependente, não requerendo sensibilização prévia. No chamado mecanismo fotoalérgico, acomete áreas não fotoexpostas, em face de reação de hipersensibilidade do tipo IV, em período de 24 a 48 h, sendo dose-independente
- **Interação medicamentosa**: os medicamentos podem interagir por dois mecanismos. O fármaco pode inibir ou estimular determinadas enzimas importantes na metabolização de outro fármaco (fluconazol potencializando a ação de hidantoinatos e da clorpropamida). Determinados fármacos podem competir por um mesmo sítio de ação, a exemplo de proteína sérica transportadora, potencializando ou deslocando-o do receptor e diminuindo sua ação (ácido acetilsalicílico ou fenilbutazona deslocam os cumarínicos e causam sangramentos; metotrexato administrado juntamente com os folatos reduz a ação do anticancerígeno)
- **Exacerbação ou desencadeamento de enfermidade preexistente**: lúpus eritematoso eliciado por betabloqueadores, hidantoinatos, sulfonamídicos, griseofulvina, em animais de raças predispostas
- **Efeito sobre a pigmentação da pele ou pelame**: pode haver discromias pilares pela ação do cetoconazol, sulfeto de selênio e estrógenos. A pele pode se hiperpigmentar quando do uso de anticancerígenos (bleomicina). Antiarrítmicos, como a amiodarona, podem acarretar hiperpigmentação ou melanodermia em áreas expostas à luz solar.

EXAME CLÍNICO

É imperioso que o clínico dermatólogo tenha sempre em mente que qualquer fármaco, independentemente da via de administração, pode acarretar quadro farmacodérmico. Tal quadro mimetiza um grande número de dermatoses.

O período prodômico das EMts, em geral, oscila entre 7 e 21 dias. Em São Paulo, Brasil, verificou-se que 45% dos casos de EMts tinham decurso evolutivo, quando do atendimento, de 30 a 90 dias. Nos comuníssimos quadros que secundam as reações vacinais (Poodle, Yorkshire, Maltês, Pequinês), relata-se o surgimento após muitas semanas a contar da data da imunização. Tais situações dificultam sobremaneira sua caracterização, podendo, ainda, perdurar por muitos meses.

Os tipos lesionais tegumentares envolvem, de forma isolada ou associada, todas as formas de lesões elementares cutâneas.

Pela pletora de configurações (polimorfas, irisadas, puntiformes, gotadas, geográficas) e pelos tipos de lesão, podem as erupções medicamentosas mimetizar uma série de dermatoses, desde uma dermatose *venenata*, passando pelo pênfigo (foliáceo, eritematoso, vulgar), pelo lúpus eritematoso e até por um quadro de "grande queimado".

Algumas das formas tegumentares de farmacodermias, a seguir arroladas, são extremamente graves, com alta letalidade, exigindo precoce diagnóstico e rápida interposição terapêutica, tais como as síndromes de

Stevens-Johnson e de Lyell (NET).

O cortejo sintomático é bastante variável, oscilando entre prurido (epicrítico, protopático ou biopsiante) a sintomas gerais: pirexia, disorexia, polidipsia-poliúria, constipação intestinal, dispneia, perda de visão, intensa algia tegumentar, letargia, depressão.

No homem e nos animais, tem-se referido ocorrência de quadros insólitos, como hirsutismo (pelo uso de espironolactona, andrógenos, minoxidil), hiperplasia gengival (pelo uso de ciclosporina, nifedipino, hidantoína), pseudolinfoma (pelo uso de captopril e enalapril, alopurinol, fluoxetina).

O Quadro 56.3 mostra tipos de reações farmacodérmicas de acordo com o medicamento desencadeante.

Os quadros dermatopáticos que decorrem das reações medicamentosas adversas estão dispostos a seguir. Destaque-se que a caracterização de topografia, tipo de lesões cutâneas elementares evidenciadas devem ser buscadas em livros especificamente voltadas à Dermatologia Veterinária.

Urticária e angioedema

Manifestadas sob a forma de pápulas (em domo) disseminadas, por vezes confluindo em placas ou placar papuloso, de contornos bizarros (linear, serpiginosa, arciforme, anular), macias à palpação, que surgem de forma inopinada, assestando-se, em geral, simétrica e bilateralmente, acompanhadas por vezes de prurido. Habitualmente não há hipertermia localizada. À pressão digital, pode haver a formação de fóvea. De todas as espécies a mais suscetível é a equina. Nesta pode ser agravada ou ser simplesmente desencadeada por ação não imune e sim por fatores físicos, tais como: pressão, luz solar, calor, frio e exercício ou, ainda, químicos: aditivos, alimentos (pasto, arraçoamento).

O angioedema (edema de Quincke) retrata área de edema circunscrito, que pode ocorrer no panículo, causando tumefação ou salientando-se na superfície. Geralmente precede ou acompanha as urticas. Pode ser pruriginoso, exibindo exosserose ou mesmo hemorragia. A prognose varia em função da gravidade e localização. Quando se assesta nas vias respiratórias anteriores, faringe ou laringe, pode ser fatal.

Erupção maculopapular (exantema agudo)

De evidenciação mais difícil, pelo mascaramento pelo manto piloso. Geralmente, apresenta-se como alterações de cor da pele, de aspecto escarlatiniforme, rúbeo ou morbiliforme.

Pode estar associado a urticas, prurido e pirexia. O iniciar é súbito, embora possa se manifestar dias após a exposição à droga, tornando a consecução diagnóstica menos fácil. Inicialmente, o quadro eruptivo desaparece mesmo com a continuidade da medicação desencadeante, quiçá pelo surgimento de anticorpos (IgM) bloqueadores.

A reexposição ao medicamento pode levar a novo reaparecimento do processo mórbido.

A erupção maculopapular, associada a cortejo mórbido multissistêmico (pirexia, astenia, artralgia, linfadenopatia generalizada, visceromegalia: hepatoesplênica) pode se manifestar na forma pseudolinfomatosa, de difícil diagnóstico, pois a histopatologia linfonadal revela atipia, confundindo-se com o quadro de linfoma epiteliotrópico. No paciente humano e em raros relatos de animais acometidos se tem vinculado a anticonvulsivantes (hidantoinatos, fenobarbital) derivadores metabólicos (alopurinol), inibidores da calcioneurina (ciclosporina) etc.

QUADRO 56.3 Tipos de reações farmacodérmicas de acordo com o medicamento desencadeante.

Reação farmacodérmica	Medicamento desencadeante
Reação no ponto de aplicação	Vacinas1* esteroides* (prednisona, triancinolona, dexametasona), vermífugos (praziquantel, dizofenol*), pulicidas (fipronil), antimicrobianos (penicilina, ampicilina, quinolonas,* cefalexina*), lactonas macrocíclicas (moxidectina*)
Urticária/angioedema	Vacinas* bacterianas,[2] formamidínicos* (amitraz), quimioterápicos (sulfas potencializadas), transfusões

	sanguíneas, antibióticos (cefalosporinas,* penicilinas, tetraciclinas), barbitúricos, contrastes radiográficos,* lactonas macrocíclicas* (ivermectina, selamectina), opiáceos (morfina, condeína), vitaminas (B_1)
Erupção maculopapular	Xampus* (alcatrão, peróxido de benzoila), quimioterápicos, antibióticos, antimicóticos (griseofulvina, fluocitosina), vasodilatadores (Captopril®)
Erupção pigmentar fixa	Antifúngicos (fluocitosina*), aureotioglicose*, filaricidas (tiacetarsamida), anti-histamínicos (clemastina), antibióticos (cefalexina, amoxicilina-clavulanato, enrofloxacino, ampicilina)
Eritrodermia	Xampus* (cetrimida, alcatrão, peróxido de benzoíla), opoterápicos (tiroxina), acaricidas* (formamidínicos), anti-histamínicos (hidroxizina, clorfeniramina), anticonvulsivantes (hidantoína), antineoplásico (metotrexato, clorambucila), halogenados (iodetos), antifúngicos (itraconazol)
Erupções vesicobolhopustulares	Halogenados (iodo,* bromo), antibióticos (cefalexina), vacinas,1 anticonvulsivantes (primidona), antifúngicos (itraconazol), antipirético (AAS), vasodilatador (Captopril®), antibióticos (cefalexina, ampicilina, sulfonamídicos, amoxicilina), pulicida (fipronil)
Erupções liquenoides	Antipruriginosos (ciclosporina, fluormetalona, triancinolona*), antibióticos (penicilina, cefalexina), inibidor de calcioneurina (ciclosporina)
Vasculite	Vacinas,3* antipruriginosos* (glicocorticoides), antibióticos* (penicilina), anti-helmínticos (fembendazol*), antieméticos (metoclorpramida), antifúngicos (itraconazol)
Eritema polimorfo	Antibióticos* (ciprofloxacino, cefalexina, gentamicina, neomicina, ampicilina), anti-helmínticos (levamisol, pirantel, praziquantel), anticonvulsivante (fenobarbital)
Necrólise epidérmica tóxica (NET)	Antibióticos (cefalosporina,* ampicilina, hetacilina, penicilina), anti-helmínticos (levamisol), quimioterápicos (sulfas potencializadas), antifúngicos (5-fluorocitosina), anti-inflamatório/derivador metabólico (alopurinol), antineoplásicos (clorambucila, doxorrubicina, 5-fluoruracila)
Extravasamento de medicamentos	Irritantes: fluoruracila, bleomicina, carboplatina, ciclofosfamida, carmustina, cisplatina, doxorrubicina, vimblastina Vesicantes: bleomicina, carmustina, cisplatina, vimblastina, fluoruracila, vincristina

[1]Cinomose, hepatite, parvovirose, raiva, coronavirose. [2]Antileptospirose, Staphage®. [3]Óctupla e antirrábica (78%), óctupla isolada (13%). *Evidenciadas no Serviço de Dermatologia do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

Reação no ponto de aplicação

As lesões deste tipo de FMD incluem aquelas típicas de quadros de atrofia, vasculite ou paniculite, sendo sua apresentação variável com o tipo de fármaco desencadeante utilizado. Tipicamente, se assesta em área localizada (de aplicações subcutâneas; de uso de cremes, unguentos, pomadas; de aplicação de pulicidas/pulistáticos etc.) ou generalizada (quando de produtos tópicos – como pulicidas, em *spray*) em que o fármaco é aplicado. As lesões surgem pouco tempo após (tópicos) ou tardiamente (imunógenos parenterais, esteroides).

Eritema fixo

Também denominado eritema pigmentar fixo, erupção fixa, erupção fixa medicamentosa, constitui-se em quadro relativamente frequente, insólito, pouco crível aos olhos dos proprietários, manifestado de forma progressiva e com reexposições constantes ao fármaco desencadeador e perpetuante. Há recidiva, sempre no mesmo local, ainda que possam surgir novas lesões em sítios distintos. Manifesta-se de forma focal ou multifocal, com configuração arredondada ou ovaloide, de limites bem definidos. A lesão inicial típica é eritematosa, por vezes

apresenta-se mascarada pelo encobrimento pilar. Há tendência de o eritema esmaecer, pouco a pouco, e de se transformar em lesão hiperpigmentar que, também, desaparece em semanas. Destarte, havendo reexposição ao fármaco, há recidiva no mesmo local, da alteração de cor, que tende nas eventuais reaplicações, a se tornar fixa, e hiperpigmentada, de forma perene. Nos animais é habitual o surgimento em face e escroto. A etiopatogenia deste "misterioso" quadro é controversa; talvez decorra de fenômeno vasculítico.

Eritrodermia

Trata-se de reação esfoliativa, de aparecimento súbito, inopinado ou que se instala de forma gradual. É frequente na rotina da clínica dermatológica, principalmente, sucedendo aplicações tópicas.

Erupção vesicobolhosa

Este quadro intrigante é, habitualmente, gerador de confusão com as enfermidades autoimunes, pela similitude lesional. Era denominado, preteritamente, como **pênfigo-símile**, **lúpus-símile** ou **penfigoide-símile**.

Na dermatologia veterinária, mimetizando o ocorrente na congênere humana, têm-se evidenciado o real desencadeamento de pênfigo superficial secundando o uso de imunógenos ou distintas classes de medicamentos. Nestes quadros não há o desaparecimento das coleções líquidas com a interrupção da medicação, ou seja, o medicamento empregado atua como fator desencadeante da enfermidade que seguirá, daí em diante, seu decurso natural.

Erupção liquenoide

Quadro mimético do *lichen planus simile* evidenciado, tão somente, em pacientes humanos. Não são frequentes e, talvez por isto, é desconhecida por muitos clínicos veterinários. Em São Paulo (Brasil), tem sido, com frequência, observada em disposição auricular, encimando as regiões do *tragus*, *antitragus,* da *helix* e anti-*helix*.

Vasculite

Esta forma de FMD, pode ter curso benigno, mormente quando secundário ao uso de imunógeno. Nas formas mais graves, manifesta-se como lesões purpúricas, bolhosas (com conteúdo hemático), cianóticas (acrocianose), edematosas (em extremidades), dolorosas, por vezes levando a dificuldades deambulatórias. Causa perdas teciduais, como úlceras terebrantes, por vezes com exposição falangeana e até com perda destas.

No Brasil (São Paulo), a forma benigna se constitui na reação farmacodérmica mais frequente (29% dos casos de FMD), decorrendo (88,4%) do uso de vacinas (décuplas, óctuplas, antirrábica); o que intriga o clínico veterinário é a demora de semanas ou meses para que as lesões se instalem. Por vezes, involui espontaneamente após alguns meses. Há evidente predisposição racial, sendo os chamados *fuzzy dogs* (raças cotonosas ou felpudas) os mais suscetíveis (Poodle, Bichon Frisé, Shih Tzu, Lhasa Apso, Yorkshire, Silky Terrier).

Paniculite

Nos tratados de dermatologia veterinária, habitualmente depara-se com capítulos que enfocam as enfermidades multifatoriais sediadas no panículo ou no sinonímico subcutâneo. O panículo compõe-se basicamente de lipócitos, septos ou trabéculas fibrosas e vasos sanguíneos.

Qualquer noxa, de ação direta ou indireta, leva ao acometimento panicular. Independente da causa desencadeante evidencia-se, na patogenia do processo, liberação lipídica dos adipócitos lesados, que têm intensa ação flogística. A presença de lipídios livres no tecido leva a hidrólise, saponificação e liberação de glicerol e ácido graxos pró-inflamatórios que, por sua vez, eliciam a flogose e as reações granulomatosas.

Na vasta etiologia destes quadros paniculares (Quadro 56.4), alguns bastante contumazes, como os de origem infecciosa (micobacterioses tegumentares, micoses de implantação, nocardiose etc.), pancreopática nutricional, por corpos estranhos, traumáticos e aqueles evidenciados após a injeção de imunógenos (vacinas antirrábicas e outras), de antimicrobianos (quinolonas) ou de glicocorticoides de depósito.

Destarte, outras paniculites, apesar de ocorrentes, são ainda desconhecidas pelos clínicos e até, por eles, menosprezadas quanto à etiologia, quando esta é referida espontaneamente ou aventada ao longo das anamneses, pelos próprios proprietários.

QUADRO 56.4 Etiologia das paniculites de caninos e felinos.

Etiologia	Agente/tipo
Corpos estranhos	Material destinados a sutura
Idiopática	Paniculite nodular estéril
Infecciosa	Mycobacterium spp., Nocardia spp., Sporothrix spp., Cryptococcus spp., *Leishmania* spp.
Nutricional	Hipovitaminose E
Pancreopática	Neoplasia, pancreatite
Imunomediada	Reação adversa a medicamentos, lúpus eritematoso, vasculite
Após aplicação de injetáveis	Vacinas (antirrábicas e outras), antimicrobianos (quinolona), glicocorticoides de depósito
Térmica	Queimaduras (colchões térmicos)
Traumática	Contusões

Fonte: Miller *et al.* (2013).

Em serviços especializados de dermatologia, se têm evidenciado quadros de paniculite farmacodérmica desencadeados por anti-helmínticos, a exemplo de levamisol, emodepsida, praziquantel, fembendazol.

Eritema multiforme ou polimorfo (EM)

Tipo de erupção pouco comum (respectivamente, 4 e 11 casos a cada 1.000 pacientes, caninos e felinos) nos EUA e sem estimativa percentual de ocorrência no hemisfério sul, a despeito de sua sabida existência. Trata-se de quadro de instalação aguda, no geral autolimitado com a interrupção da terapia, com lesões cutâneas e/ou de mucosas, Reconhecidamente tem aspecto multietiológico. Acredita-se que represente reação de hipersensibilidade mediada celularmente voltada a distintos antígenos eliciadores, de natureza infecciosa, neoplásica, alimentar, química e provindos de enfermidades colagenóticas. As alterações fenotípicas dos queratinócitos, evidenciadas no eritema multiforme ou polimorfo (EM), levam à pressuposição de que os agentes desencadeadores alteram o curso da apoptose, incrementando-a.

Há, ainda hoje, ausência de consenso dos pesquisadores e tratadistas veterinários e médicos, na patogenia e classificação das formas de EM. Classicamente é o eritema polimorfo, na dermatologia humana, classificado em variantes *minor* e *major.* São elas distinguidas entre si por gravidade, frequência de ocorrência, localização, potencial de recidiva e agente eliciador. Esta distinção foi extrapolada ao quadro congênere dos animais. Na tentativa de simplificar refere-se que a variante *minor* estaria associada às infecções (mormente virais, mas não só), seria mais frequente, discreta e recidivante. Já a *major* seria bem mais grave e envolveria, também, áreas mucosas, tenderia à generalização e teria os medicamentos, como principal agente causal.

Classicamente, refere-se, ainda, à enfermidade sob os epônimos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e de Lyell (SL), este último, também, denominado NET. Ambas as síndromes poderiam se apresentar de forma superposta. Aspectos clinicopatológicos, estes últimos caracterizados pela histopatologia clássica associada a técnicas imuno-histoquímicas, permitem a diferenciação entre as formas sindrômicas. A SSJ teria maior densidade celular, com predomínio de linfócitos T. A SL, por sua vez, apresentaria baixa celularidade com infiltrado predominantemente macrofágico e dendrocítico. Soma-se, ainda, o fato de a SSJ apresentar um maior número de queratinócitos apoptóticos.

Ao apagar do último século, constituiu-se grupo multicêntrico, composto por pesquisadores canadenses, europeus e estadunidenses, que elaborou uma classificação, em aparente consenso, adaptada às FMDs de caninos.

Conforme tal modalidade classificatória, a forma *minor* seria aquela com manifestação de lesões em alvo, com apenas uma região mucosa envolvida e com acometimento de menos de 10% da superfície corpórea. A *major*, por sua vez, envolveria mais de uma área de mucosas, de 10 a 50% de superfície corporal afetada e menos de 10% de desprendimento tegumentar. A síndrome de Stevens-Johnson caracterizar-se-ia por mais de 50% da área corporal acometida e desprendimento epitelial da ordem de 10 a 30%.

Já aquela de Lyell, reputada como entidade nosológica à parte, seria a forma clínica generalizada, com perda de mais de 30% do tegumento, sob a forma de retalhos desprendidos.

No Quadro 56.5 estampa-se, de modo sintético, o critério classificatório consensual retrorreferido.

Autores norte-americanos, a partir da propositura da classificação elaborada (Quadro 56.5), passaram a aplicá-la de modo retro- e prospectivo, verificando que há diferenças palpáveis em termos de achados histopatológicos entre o EM e a NET de pacientes caninos, relativamente àqueles considerados para os pacientes humanos. Pôde-se comprovar que menos de 20% dos casos de EM estavam realmente associados à exposição a fármacos e que 92% dos casos de superposição da SSJ e da SL decorriam do emprego de medicamentos. Ainda mais, verificou-se que cerca de 25% dos casos de EM não teriam uma etiologia farmacodérmica, sendo considerados como idiopáticos.

QUADRO 56.5 Critério de classificação clínica do eritema multiforme e das síndromes de Stevens-Johnson, Lyell (necrólise epidérmica tóxica) e superpostas.

Aspecto	EM		SJS	SL	Superposição
	Minor	*Major*			
Policíclica, em alvo, em domo ou infiltrada, focal ou multifocal	+	+	–	–	–
Número de mucosas acometidas	0 a 1	> 1	> 1	> 1	> 1
Superfície corporal (%) com máculas eritematosas ou purpúricas	< 50	< 50	> 50	> 50	> 50
Superfície corporal (%) com desprendimento de retalhos cutâneos	< 10	< 10	< 10	> 30	10 a 30

EM: eritema multiforme; SJS: síndrome de Stevens-Johnson; SL: síndrome de Lyell. Fonte: Scott *et al.*, 2001.

Clinicamente, quando os pacientes animais são levados ao atendimento clínico nas fases iniciais de surgimento do EM, o que aliás não é corriqueiro, podem-se detectar manifestações sindrômicas, como: pirexia, mal-estar, retratado por prostração e indiferença a estímulos ambientais; êmese; tosse; mioartralgias. Em 16% dos casos de EM, evidencia-se a clássica lesão dermatológica em alvo ou, também, irisada ou "em *doughnut*", que é, diga-se de passagem, bem mais frequente nos pacientes humanos. A cronologia lesional é variada, a morfologia é multiforme e a simetria é uma constante.

Quando do envolvimento mucoso, as lesões são inicialmente similares em seus aspectos morfológicos e de simetria. Há intensa sialorreia, viscosa, com odor bastante fétido.

Naqueles casos extremos de NET, tipificados como síndrome de Lyell, felizmente raros, há frequente envolvimento cutâneo vesicobolhoso e erodoulcerativo de pele e mucosas. Qualquer animal, sem evidente predisposição racial, sexual ou etária, pode apresentar um iniciar agudo, com sintomas gerais (anorexia, pirexia, letargia, depressão) e lesões multifocais ou generalizadas, principalmente, com o desprendimento de amplos retalhos cutâneos, que mimetizam aspecto similar a um "grande queimado". A hiperestesia tegumentar é uma constante, sendo uma das poucas dermatopatias que se apresenta com evidente dor manifesta.

A letalidade, infelizmente, é alta, chegando a 50%, acarretando prognose, no mínimo, reservada. Nos casos

de idiopatia, ou seja, em que os fatores precipitantes não são conhecidos e, portanto, não passíveis de correção, o *prognosis quoad valetudinem et vitam* é mau. Os aspectos de prognose e sequelar são idênticos àqueles de queimaduras de segundo grau, levando a perdas hidreletrolíticas e coloidais e à superposição de infecções bacterianas secundárias e, finalmente, à sepse. O óbito decorre da septicemia ou da coagulação intravascular disseminada.

Extravasamento de medicamentos

Nos tratados dermatológicos de Medicina Veterinária não se contemplam as reações medicamentosas específicas a antineoplásicos, quiçá por se tratar a oncologia veterinária de especialidade relativamente nova e nem sempre tão praticada pelo custo elevado dos fármacos e, em países em vias de desenvolvimento, pelo decurso, no geral, pouco esperançoso aos olhos dos proprietários.

Em dermatologia, voltada ao paciente humano, incluem-se dentre as várias reações relativas aos agentes quimioterápicos antineoplásicos: eritema acral (síndrome eritrodisestésica palmoplantar [SEPP]); hidradenite écrina neutrofílica (HEN), erupção cutânea de recuperação linfocitária (ECRL) e extravasamento de medicamentos.

Este último talvez seja o mais comum dentre os passíveis de observação nos pacientes animais tratados, desde o iniciar dos protocolos medicamentosos destinados aos tumores venéreos transmissíveis.

O extravasamento de medicação é definido por vários autores como “o escape de medicamento quimioterápico do leito vascular, aos tecidos circunjacentes, tanto por ruptura vascular quanto por infiltração direta” (*sic*).

Não é muito comum; acomete, principalmente, os pacientes muito jovens, até pelo comportamento e pela refratariedade à aplicação, condição que pode ser extrapolada aos pacientes animais.

A gravidade da lesão tecidual guarda nítida relação com o tipo de quimioterápico utilizado, sua quantidade e concentração e à perícia do aplicador.

Os medicamentos citotóxicos são classificados como irritantes ou vesicantes, em função do potencial de toxicidade local. Os irritantes causam flogose, algia, queimação ou fenômenos flebíticos no local da venipunção ou ao longo do trajeto do vaso. Já, os vesicantes são aqueles que podem acarretar agravos teciduais bem mais graves e duradouros, levando inclusive à necrose da região. No Quadro 56.3 se agrupam os principais antineoplásicos causadores destas reações adversas específicas.

As manifestações clínicas incluem, dentre aquelas causadas pelos irritantes: esclerose e hipercromia ao longo do trajeto vascular; hipertermia localizada; desconforto; eritema e dor, retratadas que são pelo prurido epicrítico, mordiscamento, lambedura contínua da área e, até, vocalização.

O cortejo mórbido resultante do emprego dos vesicantes é insidioso, por vezes tardio (dias ou semanas após). Inicialmente, pode-se evidenciar desconforto local, pela pressuposta sensação de queimação e pinicação, tão bem descrita nos pacientes humanos. Na sequência da mudança na velocidade de infusão ou na ausência de retorno venoso, não corrigidos a tempo, em cerca de 48 a 72 h surgem as lesões tegumentares e as manifestações dolorosas. Caso o extravasamento tenha sido importante, na sequência temporal ocorrem necrose, formação de escaras e úlceras (de bordas sobrelevadas, dolorosas, eritematosas, circundando área necrótica, de cor amarelada). Pode ocorrer, em caso de não haver adoção de medidas terapêuticas rápidas e adequadas, o envolvimento de tendões, nervos e vasos outros, com consequências graves.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das farmacodermias na rotina da clínica não é tarefa fácil. A suspeição de sua possível ocorrência passa, obviamente, pelo conhecimento de sua existência que, infelizmente, nem sempre é sabido ou conjeturado pelo clínico geral. Trata-se de entidade mórbida, com cortejo sintomatolesional bastante amplo, confundível com outras enfermidades tegumentares e sistêmicas. Além do que, apenas há cerca de dois decênios passou a ser incluído nos tratados dermatológicos veterinários. No geral, o clínico veterinário, tanto alo- como homeopata, pela sua formação pretérita, tem a expectativa de que os medicamentos que prescreve e

utiliza em sua rotina minimizarão o mal que aflige seu paciente e não acarretarão qualquer malefício ou complicação.

A suspeição diagnóstica obriga que a anamnese, em tais casos, seja ampla, detalhada, incansável, buscando as classes de fármacos, dosagens, tipos de imunógenos aplicados, tanto recentemente como já passadas algumas semanas. Destaca-se que a repetição de alguns princípios ativos é necessária para o desencadeamento do quadro, mormente quando de cunho alérgico, daí a necessidade de rever os prontuários ou inquirir os proprietários sobre enfermidades pretéritas ou em curso, principalmente quando de evolução crônica ou perene.

A máxima, em quadros farmacodérmicos, é a de que todo e qualquer imunógeno, classe de fármaco empregado, por quaisquer das vias de aplicação (oral, parenteral, tópica etc.), pode acarretar o quadro mórbido.

Alguns fatos obtidos na anamnese devem motivar reflexão do clínico, tais como: a eventual reação observada não coaduna com a ação farmacológica esperada; exposições prévias ao fármaco ou imunógeno podem ter sido bem toleradas; a reação adversa pode ser produzida independentemente da quantidade, concentração ou diluição; as manifestações podem mimetizar toda e qualquer reação de hipersensibilidade; as reações adversas ocorrem, no geral, passados vários dias de seu emprego; há resolução ou evidente melhora com a interrupção da medicação.

Por vezes, até estribado em proposituras de conduta, dispostas em tratados ou trabalhos publicados, o clínico veterinário se vê tentado a reexpor o paciente ao medicamento, pressupostamente causador do quadro, para confirmar cabalmente sua suspeita clínica. A denominada reexposição provocativa ou indutora realmente comprova, reproduzindo o quadro mórbido, estabelecendo assim a relação causa-efeito, todavia eticamente é muito discutível, pois as manifestações acarretadas frequentemente são muito mais intensas e graves e o desfecho pode ser, simplesmente, fatal. Afora o fato de que tal procedimento, mesmo que detalhadamente explanado ao proprietário, no geral é refutado de forma peremptória.

Depara-se, na bibliografia dermatológica veterinária, com relato de confirmação de ocorrência em cerca de 30% de casos de reações farmacodérmicas em cães expostos acidentalmente à reexposição, mesmo a princípios ativos de vermífugos, no geral creditados como seguros e inócuos ao animal que o recebe, inclusive a título profilático e sem a efetiva comprovação coproparasitológica de necessidade de emprego.

Em função dos fatos referidos, o que se procura buscar para comprovar a suspeição diagnóstica são os exames complementares.

Tanto na dermatologia humana, como na veterinária, considera-se que inexistem achados laboratoriais característicos de uma erupção medicamentosa. Os testes imunológicos utilizados, tanto *in vivo* como *in vitro*, são habitualmente desapontadores.

Dentre os testes relatados na bibliografia incluem-se: **teste de liberação histamínica**, **teste de degranulação basofílica**, **teste de hemaglutinação passiva**, **prova de tansformação blástica de linfócitos** (na presença da droga), **teste de inibição da migração de leucócitos e macrófagos**, todos estes com resultados pouco conclusivos, bem pouco exequíveis e disponíveis nas condições brasileiras.

Dos exames subsidiários, aquele que se mostra mais viável, permitindo que se estabeleça o diagnóstico etiológico final ou que, pelo menos, possibilita a exclusão do diagnóstico presuntivo, é o exame histopatológico de fragmentos de pele biopsiada, de áreas eritematosas, erosadas, ulceradas, eventualmente descamativas ou encrostadas, e naqueles casos de suspeição de ocorrência de eritema multiforme, de epiderme ou mucosa intacta.

Os resultados da histopatologia variam muito, tanto quanto as apresentações clínicas das reações farmacodérmicas. Os padrões histopatológicos referidos pelos dermatopatologistas são: dermatite perivascular, dermatite de interface, vasculite/vasculopatia, dermatite vesicobolhosa subepidérmica, necrose folicular, dermatite intersticial, paniculite. Alguns dos quadros farmacodérmicos sindrômicos (eritema multiforme, SSJ, SL) têm característica, histopatológicas peculiares e próprias.

O prognóstico, quanto a evolução, cura e vida, no geral é “bom”, na grande maioria das formas clínicas de farmacodermia. Uma vez estabelecido o diagnóstico, preferencialmente precoce, e interrompida a medicação ou associação medicamentosa causal, há remissão gradativa, em 1 a 2 semanas, do quadro. Nas formas

sindrômicas (eritema polimorfo, síndromes de Stevens-Johnson e Lyell) com acometimento de outros órgãos ou sistemas passa a ser de “reservado” a “mau”.

TERAPIA

A terapia dos quadros farmacodérmicos baseia-se, em linha geral, na interrupção do fármaco ou associação de fármacos utilizados e que se constitui no agente causal do quadro. Quando o eliciador for um determinado imunógeno, mono ou poliantigênico, deve-se evitá-lo nas próximas imunizações. Ressalte-se que, sabidamente, os pacientes caninos e felinos são submetidos a um número excessivo de antígenos virais ou bacterianos e a repetidas vacinações, muitas vezes utilizados mais por interesses comerciais e mercadológicos do que a boa práxis recomenda.

Pelo fato de as reações adversas a medicamentos mimetizarem praticamente toda e qualquer dermatopatia, o protocolo terapêutico a ser proposto deve ser escolhido caso a caso, levando-se em consideração o mecanismo patogênico, a natureza, a extensão das lesões cutâneas e o comprometimento de outros órgãos ou sistemas.

A frequência de ocorrência e a gravidade é muito variável, em função do tipo de reação adversa, impondo ao profissional veterinário muita reflexão antes de indicar o protocolo de tratamento. Inicia-se com a consecução do diagnóstico correto, evitando-se a denominada polifarmácia. A indicação do protocolo minimizador, ou, preferencialmente, curativo, deve ser precisa e específica, reduzindo em muito o risco do emprego de nova polifarmácia. Ainda, deve-se buscar elementos provindos da anamnese, mormente, sobre utilização pretérita de medicamentos da mesma classe de fármacos que levaram ao surgimento da enfermidade.

Na maioria dos casos a suspensão abrupta de toda e qualquer medicação, que não inviabilize a sobrevida do animal, é o que basta para a resolução da FMD. Nos casos mais graves a medicação deve ser “heroica”, combatendo-se as sequelas e as infecções que poderiam se sobrepor a um tegumento extremamente lesado. As formas sindrômicas e potencialmente fatais devem ser encaradas e tratadas de forma similar ao paciente grande queimado, repondo líquidos e buscando retomar o equilíbrio eletrolítico e acidobásico.

Um dos grandes problemas que surgem na opção terapêutica é a escolha do antibiótico que combata as infecções secundárias sem acarretar novos riscos ao paciente, sob eminente risco ou já em sepse. A antibiose deve ser embasada em culturas e antibiogramas prévios, sendo recomendados como antibióticos de amplo espectro para uso imediato, antes da obtenção dos resultados, os cefalosporínicos e as quinolonas (ciprofloxacino e marbofloxacino).

Nos quadros farmacodérmicos, comprovadamente vinculados a mecanismo eliciador imunomediado, é natural o intuito de utilização de imunomoduladores ou imunossupressores. Já, há alguns anos, na clínica veterinária, vem se refletindo sobre as reais vantagens do emprego de glicocorticoides. Extrapolando da conduta médica humana tem-se ponderado que há indicação de emprego de esteroides, somente em fase precoce do quadro, quando do gradativo surgimento de novas lesões, indicativo da evidente progressão do quadro, visando à interrupção do curso evolutivo.

A conduta medicamentosa esteroide poderia, nas fases avançadas do eritema multiforme e das síndromes de Stevens-Johnson e Lyell, acarretar efeitos indesejáveis como a diminuição de defesas anti-infecciosas, favorecendo infecção e septicemia e, ainda, retardando o processo cicatricial.

Portanto, em função da controvérsia existente, deve o clínico veterinário ponderar e refletir sobre a conduta a adotar, caso a caso.

No Quadro 56.6 arrolam-se os agentes imunomoduladores corriqueiramente recomendados e suas respectivas dosagens e intervalos posológicos.

QUADRO 56.6 Agentes imunomoduladores indicados em reações adversas a medicamentos em animais.

Medicamento	Dose (mg/kg)	Posologia
Corticosteroides*	2	SID/BID

Ciclosfosfamida	5	SID
Ciclosporina	5	SID
Azatiorina	2	SID
Pentoxifilina	15	TID

BID: 2 vezes/dia; SID: 1 vez/dia; TID: 3 vezes/dia. *Prednisona/prednisolona. Fonte: Rosser, 2008.

BIBLIOGRAFIA

Azulay, D.R.; Azulay, R.D. Farmacodermias. *In*: Azulay, R.D.; Azulay, D.R.; Azulay-Abulafia, L. *Dermatologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 506-16.

Criado, P.R.; Criado, R.F.J. *Reações adversas às drogas: o espectro dermatológico na prática clínica*. Ed. Manole, Barueri, 2014, 816 p.

Festa Neto, C. *et al*. Farmacodermia – aspectos epidemiológicos, tipos clínicos e agentes causais. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 65, n. 3, p. 125-28, 1990.

Gross, T.L. *Skin diseases of the dog and cat*: *clinical and histopathologic diagnosis.* 2. ed. Iowa: Blackwell; 2003. p. 65-8.

Hinn, A.C. *et al*. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the dog. Clinical classification, drug exposure and histopathological correlations. *Vet Allerg Clin Immunol*., v. 6, p. 13-20, 1998.

Jasani, S.; Boag, A.K.; Smith, K.C. Systemic vasculitis with severe cutaneous manifestation as a suspected idiosyncratic hypersensitivity reaction to fenbendazole in a cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 22, p. 666-70, 2008.

Larsson, C,E. Dermatopatias por noxas químicas e fisicas – Farmacodermias. In: Larsson e Lucas – *Tratado de medicina externa*. 1. ed. São Paulo: Interbook; 2016, p. 675-97.

Larsson, C.E. Farmacodermias. In: Spinosa, H.S.; Górniak, S.L.; Bernardi, M.M. *Farmacologia aplicada a medicina veterinária*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 729-736.

Larsson, C.E. *Farmacodermias*. In: Tertúlias Dermatológicas Veterinárias 1, promovidas pelo Serviço de Dermatologia do Hospital Veterinário da FMVZ/USP e ANCLIVEPA-SP. São Paulo. 1993.

Larsson, C.E. Reacciones adversas a drogas (farmacodermias). *In*: 30th *World Congress of the World Small Animal Veterinary Association*. Memórias. México, DF, 2005.

Maddison, J.E.; Page, S.W. Adverse drug reactions. In: Ettinger, S.J.; Feldman, E.C. *Textbook of veterinary internal medicine*. 6. ed. Saint Louis: Elsevier; 2005. p. 527-32.

Mason, K.V. Blistering drug eruptions in animals. *Clinics In Dermatology*, v. 11, n. 4, p. 567-74, 1993.

Miller Jr, W.H.; Griffin, C.E.; Campbell, K.L. Miscellaneous skin disease – panniculitis. In: *Muller & Kirk's small animal dermatology*. 7. ed. St Louis: Elsevier; 2013. p. 701-4.

Nuttall, T.J.; Burrow, R.; Fraser, I.; Kipar, A. Thrombo-ischaemic pinhal necrosis associated with fenbendazole treatment in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, v. 46, p. 243-6, 2005.

Olivry, T.; Bizikova, P.; Linder, K. Certifect – triggered pemphigus foliaceus in dogs: clinical, histological and immunological characteristies *Veterinary Dermatology*, v. 24, n. 4, p. 378, 2013.

Rosser JR, E. Cutaneous drug reactions in dog and cats. In: 6th *World Congress of Veterinary Dermatology*. Hong Kong: Proceedings; 2008. p. 134-8.

Sampaio, S.A.P.; Rivitti, E.A. Reações adversas às drogas. In: _____ *Dermatologia*. 3. ed. São Paulo: Artes Médicas; 2007. p. 799-826.

Scott, D.W.; Miller Jr., W.H. Cutaneous adverse drug reaction. *In*: *Equine dermatology*, 1. ed. S. Louis: Saunders; 2003. p. 508-34.

Scott, D.W.; Miller Jr., W.H. Idiosyncratic cutaneous adverse drug reactions in the cat: literature review and report of 14 cases (1990- 96). *Feline Practice*, v. 26, n. 4, p. 10-15, 1998.

Scott, D.W.; Miller Jr., W.H. Idiosyncratic cutaneous adverse drug reactions in the dog: literature review and report of 101 cases (1990- 96). *Canine Practice*, v. 24, n. 5, p. 16-22, 1999.

Scott, D.W.; Miller Jr., W.H.; Griffin, C.E. Immune-mediated disorders – Cutaneous adverse drug reaction. In: *Muller* & *Kirk's*

small animal dermatology. 6. ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 720-56.

Seixas, G.; Taboada, P. Marphea – like lesion following topical endectocide application in a cat. *Veterinary Dermatology*, v. 23, n. 3, p. 244-50, 2012.

Souza, M.G.; Talieri, I.C.; Jorge, A.T.B. Reação farmacodérmica decorrente do uso de lavamisol: relato de caso. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 57, n. 2, p. 154-7, 2005.

57

Farmacologia Ocular

Angélica de Mendonça Vaz Safatle | Adriana Morales | Aline Adriana Bolzan

INTRODUÇÃO

O olho apresenta particularidades anatômicas e fisiológicas que, comparado a outros órgãos, o tornam especialmente complexo no que se refere à ação dos medicamentos. Nele encontram-se várias barreiras protetoras contra substâncias tóxicas e microrganismos, que muitas vezes representam desafios à atuação dos medicamentos. Para entender como essas barreiras funcionam é necessário conhecer as principais estruturas que dificultam a penetração de agentes externos e, consequentemente, de medicamentos.

O bulbo ocular é composto por três camadas concêntricas. A túnica fibrosa, mais externa, composta pela córnea e pela esclera; a túnica vascular, intermediária, representada pela íris, pelo corpo ciliar e coroide; e a nervosa, mais interna, composta pela retina e pelo nervo óptico. Esta estrutura em camadas sobrepostas é altamente protegida do ambiente externo em sua porção anterior, ao mesmo tempo que as porções posteriores apresentam um controle estrito em termos de trocas sanguíneas e de solutos.

As **barreiras estáticas,** como as diferentes camadas da córnea, da esclera e da retina, incluindo as barreiras hematoaquosa e hematorretiniana, as **barreiras dinâmicas**, como o fluxo sanguíneo coroidal e conjuntival, a drenagem linfática e a diluição pela lágrima, além das bombas de efluxo agindo em conjunto, são um desafio significativo para a absorção de medicamentos, especialmente no segmento posterior do bulbo ocular (Figura 57.1).

Apesar da aparente acessibilidade da superfície ocular e de a maioria das formulações oftálmicas serem apresentadas na forma de colírios, a córnea age como a primeira barreira à absorção dos medicamentos tópicos. A córnea é uma estrutura colágena e transparente, responsável pelo maior poder de refração do olho, e representa uma barreira mecânica que limita a entrada de substâncias exógenas, protegendo os tecidos oculares. Em termos de distribuição de medicamentos, a córnea apresenta três camadas: epitélio, estroma e endotélio. Cada camada tem uma polaridade diferente e uma estrutura limitante à penetração do medicamento, resultando em baixa permeabilidade.

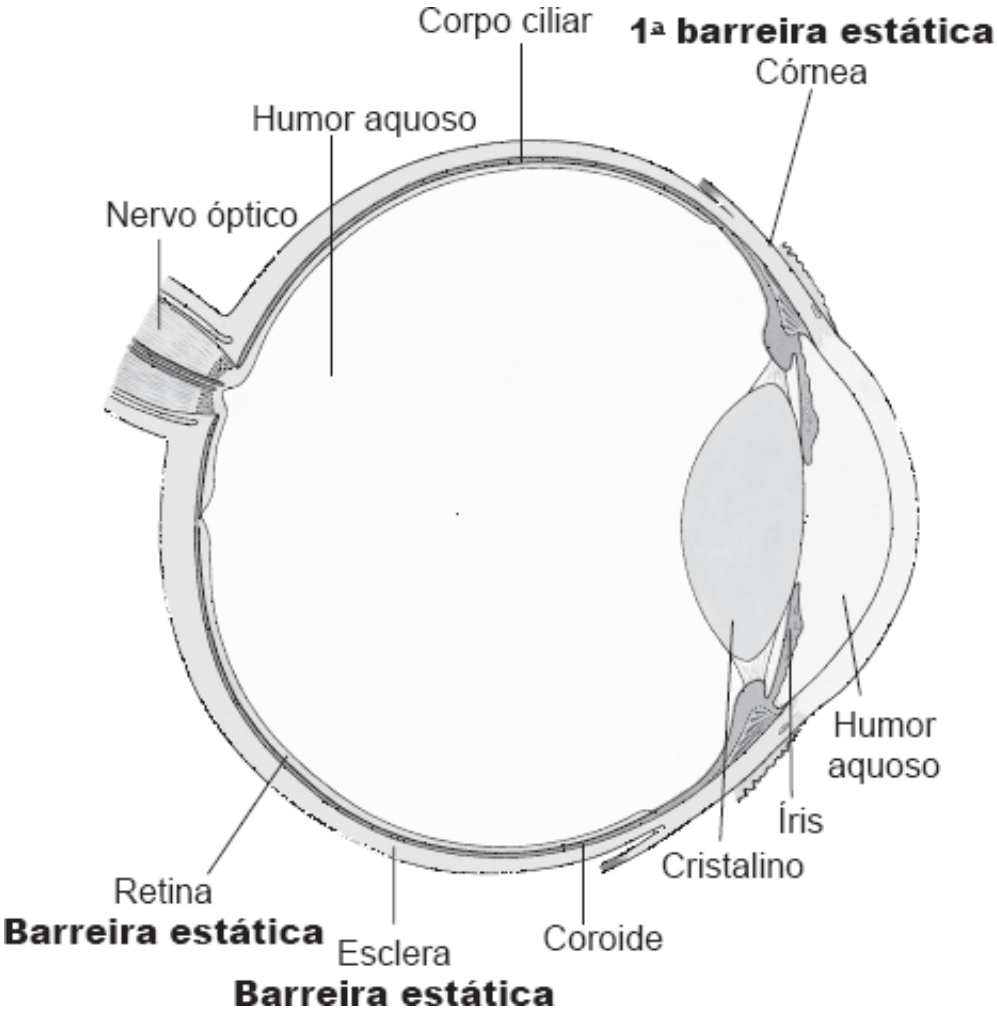
O epitélio da córnea é lipoidal e apresenta ainda complexos juncionais compactos (*zonula occludens*), o que promove uma resistência significativa à passagem de moléculas hidrofílicas e pode diminuir a eficiência de medicamentos de administração tópica. As junções, por sua vez, retardam a absorção paracelular do medicamento a partir do filme lacrimal para os espaços intercelulares do epitélio, bem como para as camadas internas da córnea.

O estroma, que compreende 90% da espessura corneana, é composto por matriz extracelular e um arranjo lamelar de fibras colágenas. Sua estrutura polarizada e altamente hidrofílica representa uma importante barreira à penetração de moléculas lipofílicas ou hidrofóbicas.

Já o endotélio é composto por uma monocamada de células hexagonais que, embora seja a camada de separação entre o estroma e o humor aquoso, ajuda a manter a córnea transparente por meio de um

mecanismo ativo seletivo e função secretória. As junções do endotélio são frouxas e facilitam a passagem de macromoléculas entre o estroma e o humor aquoso. Desta forma, as camadas da córnea, particularmente o epitélio e o estroma, são consideradas as principais barreiras para a distribuição ocular de medicamentos, sendo fundamental que estes sejam anfipáticos para sua penetração através dessas camadas.

Assim, compostos lipofílicos atravessam bem o epitélio, encontrando grande barreira no estroma e no endotélio; para compostos hidrofílicos a passagem pelo epitélio é melhor. A parábola é, portanto, a curva que expressa a relação entre a permeabilidade da córnea e o coeficiente de partição óleo/água de um medicamento, o que é uma medida de lipofilicidade. Devido à forte ação de barreira do epitélio, a absorção de compostos moderadamente lipofílicos é favorecida (maior coeficiente de partição octanol/água). A máxima permeabilidade da córnea se dá para os que apresentam com coeficiente entre 2 e 3,15. Por esse motivo, muitos compostos, como os corticosteroides, têm que ser formulados na forma de suspensão para serem melhor absorvidos.



■ **Figura 57.1** Globo ocular e as barreiras que interferem na absorção dos medicamentos. *Barreira estática hemato-ocular*: barreiras hematoaquosa e hematorretiniana. *Barreiras hemodinâmicas*: fluxo sanguíneo coroidal e conjuntival, drenagem linfática, diluição pela lágrima, bombas de efluxo.

A conjuntiva, camada externa e protetora, é uma fina membrana mucosa, ricamente vascularizada e responsável pela eliminação de corpos estranhos, como poeira e microrganismos. O epitélio conjuntival também apresenta junções compactas que dificultam a penetração das moléculas, porém seus espaços intercelulares são maiores que aqueles da córnea e, portanto, mais permeáveis a moléculas maiores. Além disso, há vários vasos sanguíneos e linfáticos por toda a subconjuntiva que removem moléculas ou partículas da superfície escleral. Por esse motivo medicamentos que são absorvidos através da conjuntiva são sempre carreados por essa vasculatura e ganham a circulação sistêmica, diminuindo, assim, sua permanência na superfície ocular.

Outros fatores afetam também a biodisponibilidade de medicamentos aplicados pela via oftálmica. Assim, por restrição anatômica de volume no saco conjuntival, a quantidade máxima a ser instilada em um animal de pequeno porte é de 30 mℓ; este fato, associado a um eficiente sistema de limpeza pela ação contínua das

lágrimas e da rica irrigação da conjuntiva, torna difícil manter concentrações efetivas da medicação pelo período de tempo desejado. Normalmente, o tempo de permanência de um medicamento na forma aquosa sobre a superfície ocular é curto, não excedendo 5 minutos; este fato, aliado à baixa biodisponibilidade, em que apenas 5% do medicamento administrado é absorvido pelo tecido intraocular, e o restante é perdido através de drenagem lacrimal, biotransformação ocular e absorção por outras vias, mostram a sua atuação fugaz.

Ressalte-se, ainda, que medicamentos administrados pela via sistêmica podem atingir o segmento posterior do olho através da circulação sanguínea e encontram um obstáculo anatômico importante para o tratamento de doenças oculares que é a barreira hemato-ocular, compreendida pelas barreiras hematoaquosa e hematorretiniana.

O conceito de barreira hemato-ocular se refere à restrição de permeabilidade associada a características das células do endotélio de vasos da íris e da retina e das células epiteliais do corpo ciliar e epitélio pigmentar da retina.

A barreira hematorretiniana é composta por dois componentes: o interno, formado pelas junções compactas entre as células endoteliais dos capilares da retina, e o componente externo, pelas junções do epitélio pigmentar da retina. Esta barreira é particularmente justaposta e restritiva e é uma barreira fisiológica que regula o fluxo de água, íons e proteínas para dentro e para fora da retina, sendo essencial para manter o olho como um sítio privilegiado e fundamental para a manutenção da visão.

A barreira hematoaquosa impede patógenos de alcançarem os tecidos oculares e também dificulta que medicamentos administrados sistemicamente atinjam o meio intraocular. É composta pelas células endoteliais justapostas dos vasos da úvea e pelas células da camada não pigmentada do epitélio do corpo ciliar firmemente aderidas entre si.

Ambas as barreiras, hematoaquosa e hematorretiniana, estão inter-relacionadas. Sob condições normais, estas junções previnem a passagem de proteínas plasmáticas para o humor aquoso. A barreira hematoaquosa permite a passagem ativa e o transporte paracelular, que é controlado pelos complexos juncionais.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS

As três principais vias de administração de medicação ocular são a tópica, a periocular, a intraocular e a sistêmica, sendo que cada uma delas tem suas vantagens e desvantagens.

Via tópica

A via **tópica** é a mais frequentemente utilizada, sendo aquosas cerca de 90% das formulações. Suas vantagens são a facilidade de formulação, limitações mínimas de armazenamento e facilidade de aplicação. As desvantagens incluem a limitada concentração para agentes lipofílicos, perdas pré-corneanas e a barreira mecânica representada pela córnea, como descrito anteriormente.

Esta via é a mais comum para administração de medicamentos oculares e é útil no tratamento de muitas doenças do segmento anterior do olho, como conjuntivites, úlceras e outras doenças da córnea, glaucoma e olho seco, sendo empregada a forma de colírio na maioria dos casos. Estudos recentes buscam prolongar o tempo de contato do medicamento nos tecidos oculares, uma vez que os sistemas de barreira e lavagem resultam em muito baixa biodisponibilidade ocular. Quantidades ainda significativamente mais baixas atingem o segmento posterior.

Para a maioria dos medicamentos tópicos, os sítios de ação são as diferentes camadas da córnea, conjuntiva, esclera e a úvea anterior, devido à sua baixa penetração. Os fatores pré-corneanos (drenagem, piscar, filme lacrimal, *turnover* da lágrima e indução de lacrimejamento) afetam negativamente sua biodisponibilidade. Soma-se o pequeno volume do saco conjuntival, capaz de manter transitoriamente cerca de somente 30 μℓ do colírio administrado. Com a dispersão e drenagem do filme lacrimal a maioria das soluções empregadas na forma tópica é lavada em cerca de 15 a 30 s após a instilação. Todos esses fatores em conjunto determinam que menos de 5% do medicamento tópico atinja os tecidos intraoculares. Por isso, existe a necessidade de instilações repetidas de tais formulações.

Via periocular

A via periocular é composta por vias alternativas de administração de medicamentos, seja subconjuntival, subtenoniana ou retrobulbar. Essas vias não enfrentam as barreiras exercidas pelo epitélio da córnea e da conjuntiva e, portanto, apresentam algumas vantagens sobre as vias sistêmica e tópica no que diz respeito à obtenção de concentrações adequadas no meio intraocular. Comparada às injeções intravítreas, a administração periocular anterior é mais segura por ser menos invasiva. Ela pode apresentar absorção imediata ou sustentada ao longo do tempo, conforme a fórmula do medicamento utilizado.

Injeções **subconjuntivais** são comumente empregadas como uma rota de aplicação periocular. O espaço subconjuntival pode ser facilmente acessado na conjuntiva bulbar, superficialmente à esclera. O espaço é facilmente expansível e pode acomodar até 500 μℓ. Formas de depósito podem ser utilizadas para absorção lenta. É uma forma potencial de distribuir medicamentos para o segmento anterior e posterior, embora somente concentrações muito baixas consigam atingir a retina. Micro- ou nanotecnologia, ou métodos físicos como ultrassom e iontoforese podem ser combinados com a administração periocular para aumentar a biodisponibilidade de algumas macromoléculas.

A barreira hematorretiniana externa exercida pelas aderências intercelulares do epitélio pigmentado da retina diminui a permeabilidade intraocular de muitos compostos que atravessam a esclera, sendo então eliminados rapidamente pela coroide. Portanto, o transporte transescleral pode ser adequado para compostos hidrofílicos que tenham como tecido-alvo a coroide, uma vez que atravessam a esclera e podem alcançar a coroide.

A via **transescleral ou periocular** para administração de medicamentos pode ser a primeira escolha quando o tecido-alvo está na cavidade vítrea, retina ou coroide. A via transescleral é uma alternativa devido à superfície relativamente ampla e à natureza fibrosa da esclera, que oferece menor resistência à difusão de medicamentos quando comparada à aplicação tópica ou sistêmica, sendo possível atingir concentrações intravítreas e na retina. Moléculas de até 70 kDa podem penetrar a esclera, enquanto aquelas de somente 1 kDa ultrapassam a córnea. Entretanto alguns sistemas físicos são requeridos para evitar os mecanismos de depuração (*clearance*) e as barreiras dinâmicas e metabólicas locais, como os implantes, descritos a seguir.

Via intraocular

Outras vias podem ser utilizadas para aplicação diretamente no meio **intraocular**, depositando o agente diretamente no interior do olho, por vezes diretamente no tecido-alvo. Isto diminui as perdas e os efeitos colaterais e ultrapassa as barreiras, aumentando a biodisponibilidade.

Injeções **intravítreas** podem ultrapassar as barreiras fisiológicas e são usadas com frequência para tratar doenças ou infecções do segmento posterior em oftalmologia humana. Esta forma de administração permite alcançar altos níveis do agente no tecido-alvo, sem causar efeitos sistêmicos. Níveis terapêuticos podem ser obtidos com baixas doses de medicação, já que ultrapassa a barreira hematorretiniana. Requer, entretanto, injeções frequentes, já que a meia-vida dos medicamentos é limitada, o que pode trazer trauma adicional e complicações como desconforto ao paciente, descolamento de retina, sangramento intraocular e endoftalmite.

Além da via intravítrea, podem ser utilizadas outras, como a via i**ntraestromal**. Injeções de agentes de alto peso molecular podem garantir a liberação lenta destas, devido à estrutura densa do estroma e dos proteoglicanos da córnea, que atrasam a difusão de macromoléculas pelo estroma. Medicações antiangiogênicas, como o bevacizumabe, causaram diminuição dramática da neovascularização corneana quando aplicadas no estroma profundo.

A administração **intracameral**, ou seja, diretamente na câmara anterior, vem sendo testada na aplicação de antimicrobianos na cirurgia de catarata e de antibacterianos e antifúngicos nas infecções profundas da córnea.

Injeções **supracoroideanas** (entre a esclera e a coroide) ou **sub-retinianas** (entre a camada de fotorreceptores e o epitélio pigmentar da retina) são também estudadas como maneiras de suplantar as barreiras do olho para tratamento das doenças do segmento posterior. Da mesma forma, microrrobôs, hidrogéis, micropartículas poliméricas e células encapsuladas são novas formas de distribuição de medicamentos para o meio intraocular, em uma área em permanente estudo, devido ao desafio que o olho representa em termos de

terapêutica, por suas características únicas.

Via sistêmica

A utilização desta via na terapêutica ocular requer, geralmente, a administração de doses elevadas visando à manutenção de níveis terapêuticos intravítreos adequados por períodos prolongados, o que pode levar a sérios efeitos adversos.

Embora pareça lógico distribuir uma medicação para o meio intraocular através da via sistêmica, devido à presença de uma túnica vascular ricamente vascularizada, isso ainda é um desafio, uma vez que há barreiras que restringem sua penetração do sangue para dentro do olho.

As administrações **oral** e **parenteral** são as duas formas mais comuns de medicação sistêmica. Embora estas sejam vias que possam ser utilizadas para tratamento das afecções oculares, o pequeno tamanho do olho, associado às suas barreiras, dificulta a absorção de quantidades adequadas em seu interior. A administração sistêmica de medicamentos para doenças do segmento posterior é também limitada. Somente 1 a 2% da concentração plasmática chega ao vítreo. Isso torna necessária a aplicação de doses mais altas e administração frequente, aumentando o risco de efeitos adversos e necessidade de interrupção da medicação.

Tratamentos sistêmicos estão sujeitos a biotransformação hepática e eliminação renal. Doses maiores têm que ser usadas também por esse motivo, resultando em maiores efeitos adversos. Medicamentos administrados por via oral têm penetração limitada e são particularmente propensos a maiores efeitos colaterais, especialmente distúrbios gastrintestinais. Além do mais, somente algumas classes de medicamentos, como analgésicos, antimicrobianos e antivirais, têm sido estudadas para tratar doenças oculares por esta via.

Em certas doenças oculares a integridade da barreira do epitélio pigmentar da retina pode estar comprometida, favorecendo a absorção intraocular de medicamentos.

FORMAS FARMACÊUTICAS

A principal forma de apresentação das medicações para uso oftálmico é o **colírio** que pode ser formulado como solução ou suspensão, dependendo das características do medicamento utilizado. Vários fatores devem ser considerados no desenvolvimento de formulações para uso oftálmico.

As **soluções** oftálmicas são as formulações mais comuns. São soluções aquosas estéreis e preparadas principalmente para administração tópica. A maioria consiste no agente terapêutico associado a agentes tampão, preservativos e modificadores de isotonicidade. Sofrem rápida drenagem nasolacrimal, o que leva a menor biodisponibilidade. O tempo de contato com a córnea pode ser ampliado, aumentando sua viscosidade.

As **suspensões** oftálmicas compreendem medicamentos fracamente solúveis em veículos aquosos. Podem ter um tempo de ação prolongado em comparação às soluções simples, porém apresentam restrições no uso tópico, já que a concentração do medicamento pode flutuar devido a baixa solubilidade deste no veículo, dificuldade em garantir que a suspensão seja monodispersa e livre de partículas grandes, principalmente devido a sua instabilidade, maturação de Ostwald (mecanismo principal para a desestabilização de nanoemulsões que se dá pela difusão das pequenas gotas da emulsão para as gotas maiores) e sedimentação de partículas. Estas partículas grandes podem trazer desconforto e causar lacrimejamento com consequente menor biodisponibilidade. As suspensões apresentam baixa estabilidade e devem ser agitadas imediatamente antes do uso. Também não podem passar por esterilização e por isso devem ser preparadas de forma completamente asséptica. Ademais, uma suspensão, para ter boa disponibilidade, deve ter uma concentração muito alta do princípio ativo, devido à alta taxa de dissolução no filme pré-corneano.

Como a maior parte dos colírios é lavada dentro de minutos, intensificadores da viscosidade podem ser utilizados para aumentar o tempo de residência. Existe uma série de abordagens para aumentar a biodisponibilidade e a distribuição para os segmentos anterior e posterior do olho. Ciclodextrinas, profármacos e outros melhoradores de permeabilidade são alguns métodos que vêm sendo explorados, não só para uso tópico, mas também para outras vias de administração.

Ciclodextrinas são oligossacarídeos tricíclicos com uma superfície interna lipofílica e externamente

hidrofílicos. Formam complexos de inclusão com agentes lipofílicos, aumentando sua solubilidade e biodisponibilidade. Cloranfenicol, diclofenaco, ciclosporina e inibidores da anidrase carbônica associados às ciclodextrinas apresentam penetração corneana significativa.

Formulações na forma de profármacos melhoram as propriedades físico-químicas, como lipofilicidade e solubilidade aquosa. O medicamento é administrado em sua forma inativa e é ativado quando atinge o tecido-alvo. A ciclosporina, por exemplo, é um agente imunomodulador que vem sendo testado na forma inativa solúvel em água e, assim, é capaz de atingir níveis terapêuticos no segmento anterior e posterior, o que não ocorre com a forma oleosa de sua formulação comercial.

Encapsulamento com lipossomos é um exemplo de agentes melhoradores de permeabilidade, que podem incrementar a difusão de medicamentos ultrapassando o epitélio corneano com maior facilidade.

Objetivando aumentar o tempo de ação e a biodis-ponibilidade, a viscosidade das formulações tópicas oculares pode ser aumentada por meio de base oleosa mineral (pomadas) ou polímeros hidrofílicos para formar géis.

As **pomadas oftálmicas** têm ação mais duradoura que os colírios. Sua remoção se dá em uma taxa de 0,5% por minuto, o que leva à remoção completa em aproximadamente 3 h e 30 min. Apesar disso, não conseguem proporcionar uma concentração de princípios ativos nos tecidos tão alta como as obtidas por instilações frequentes dos colírios, como quando se necessita de uma terapia intensiva em úlceras corneanas graves, por exemplo. Podem ainda formar uma barreira mecânica que impede a penetração de outra medicação na forma de colírio, caso em que se deve instilar o colírio ao menos cinco minutos antes da aplicação da pomada oftálmica.

As pomadas oftálmicas em geral são lipofílicas e geralmente contêm lanolina anidra em base de óleo mineral ou petrolato. A lanolina é usada nas pomadas para facilitar a dispersão dos componentes hidrossolúveis. Entretanto, é considerada um agente potencialmente sensibilizante, podendo causar reações alérgicas locais. São utilizadas em fórmulas geralmente contendo antimicrobianos, agentes cicloplégicos, corticosteroides e mióticos.

Os **géis oftálmicos** são compostos hidrofílicos. O contato com a córnea é prolongado por propriedades mucoadesivas decorrentes de sua elevada viscosidade. Liberam o medicamento por difusão após erosão do polímero que se hidrolisa. Os polímeros incluem ésteres de celulose, álcool polivinílico, carbopol, poliacrilamida, ácido hialurônico e ácido plurônico.

Géis possuem um efeito visual e cosmético melhor do que as pomadas. São usados especialmente para os lubrificantes oculares, cuja permanência por maior tempo por meio do aumento da viscosidade garante períodos maiores de lubrificação. Alguns agentes já agem como lubrificantes, como o ácido poliacrílico que pode ser formulado a uma alta viscosidade. Existem ácidos poliacrílicos de vários pesos moleculares, sendo o carbômero 940 o mais empregado. São utilizados ainda para aumentar o tempo de permanência de anestésicos locais, como gel de hidroxipropilmetil celulose com lidocaína 2% ou de hipromelose com tetracaína 0,5%, para a realização de cirurgias, como a de catarata, em seres humanos.

Outras apresentações para utilização de medicamentos na forma tópica incluem ainda lentes de contato e oclusores de ponto.

As **lentes de contato** impregnadas são uma alternativa interessante, uma vez que prolongam o tempo de contato com a córnea, aumentando muito a biodisponibilidade do medicamento. A novidade ocorre principalmente para os antifúngicos, em que se apresentam lentes capazes de disponibilizar o medicamento por até 21 dias. Materiais utilizados nestas lentes devem ter efetividade em liberação contínua do medicamento, resistência a microrganismos, espessura adequada para lente e permitir a difusão de oxigênio, como o ácido poliláctico coglicólico e o poli-hidroxietilmetacrilato (pHEMA). Neste campo, outras formas incorporadas às lentes, como nanopartículas, ciclodextrinas, lipossomas e agentes surfactantes aumentam a gama de tecnologias que no futuro deverão ser disponibilizadas para aumentar a absorção para o meio intraocular.

Os **oclusores de ponto lacrimal** (*punctum plugs*) vêm sendo desenvolvidos para liberação lenta de agentes anti-inflamatórios; como exemplo, têm-se oclusores absorvíveis, de hidrogel biodegradável, impregnados de dexametasona de liberação lenta, para utilização no pós-cirúrgico de catarata. Outros também

para glaucoma e hipertensão ocular encontram-se em estudo. São degradados e absorvidos pelo sistema nasolacrimal, não havendo a necessidade de serem removidos pelo cirurgião.

Sistemas de distribuição sustentada de medicamentos podem melhorar drasticamente a biodisponibilidade para o segmento posterior. Neste sentido, os **implantes oculares** oferecem uma plataforma para liberação lenta de medicamentos, utilizando polímeros que podem se manter por meses ou anos. São empregados principalmente para doenças do segmento posterior, como degeneração macular e retinopatia diabética em seres humanos e uveíte recorrente em equinos. Podem ser ancorados na esclera ou injetados no vítreo. São especialmente interessantes para disponibilizar medicações na forma de macromoléculas. Alguns sistemas são considerados "inteligentes", pois realizam o controle da liberação do medicamento de acordo com a necessidade, seja por estímulos internos, como a taxa de glicose, por exemplo, ou por estímulos externos, como aplicação de correntes eletromagnéticas para alcançar a resposta desejada.

GRUPOS FARMACOLÓGICOS

São apresentados, a seguir, os grupos farmacológicos de maior interesse em Medicina Veterinária.

Lacrimomiméticos

Os lacrimomiméticos (também denominados substitutos da lágrima, lágrimas artificiais ou lubrificantes) são medicamentos cuja indicação principal é a lubrificação da superfície ocular, nas disfunções lacrimais, especialmente a ceratoconjuntivite seca, como também em ceratites por exposição e no período transoperatório. Nos casos de ceratoconjuntivite seca, seu uso pode ser associado ao de lacrimoestimulantes (estimuladores da produção lacrimal), mucolíticos, anti-inflamatórios e antimicrobianos. A escolha do produto deve ser baseada no tipo de deficiência lacrimal (quantitativa, qualitativa ou distributiva) e nas necessidades individuais do paciente.

Tais medicamentos apresentam diferentes mecanismos de ação, considerando-se seus benefícios relacionados a reposição e estabilização do filme lacrimal, preservação de superfície óptica lisa e proteção da córnea contra o atrito das pálpebras, incrementando o conforto ocular e a qualidade da visão. Contribuem, indiretamente, para o controle da inflamação pela redução da osmolaridade e atenuação das substâncias pró-inflamatórias presentes na superfície ocular de pacientes com ceratoconjuntivite seca.

Apesar de os lacrimomiméticos consistirem em um elemento essencial na terapia sintomática da ceratoconjuntivite seca, seu uso apresenta limitações, principalmente pela composição divergente quanto ao filme lacrimal, que é um fluido complexo composto por água, proteínas, lipídios e eletrólitos. As lágrimas naturais contêm, ainda, substâncias anti-inflamatórias como lisozima, lactoferrina e imunoglobulina A.

Os principais componentes dos lacrimomiméticos são polímeros naturais e sintéticos como ésteres de celulose, álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, polietilenoglicol, dextranas, ácidos hialurônico e poliacrílico. Estes polímeros possuem capacidade de retenção de água, sendo também denominados hidrogéis, e propriedades mucoadesivas que podem promover aumento da viscosidade com consequente incremento do tempo de permanência e favorecer a aderência das formulações à superfície ocular. Petrolato e lanolina são comuns nas pomadas.

Os lubrificantes estão disponíveis sob a forma de colírio, gel ou pomada, apresentando características diversas relativas à composição, à osmolaridade/osmolalidade, ao potencial hidrogeniônico (pH), à viscosidade e ao período de ação. Compostos com maior viscosidade são indicados nos casos mais graves de ceratoconjuntivite seca, por permanecerem mais tempo sobre a superfície ocular. Géis e pomadas apresentam tempo de retenção mais prolongado que colírios. Todavia, as pomadas, por serem menos similares ao filme lacrimal, tornam a secreção ocular mais densa e podem ocasionar desconforto. Seu uso é indicado para pacientes com ceratite de exposição ou deficiência lacrimal lipídica.

Em quadros mais brandos de ceratoconjuntivite seca, sem sinais de danos à córnea e à conjuntiva, preconiza-se a aplicação de lubrificantes até 4 vezes/dia. Nas manifestações mais intensas, com lesões corneoconjuntivais, indica-se o uso mais frequente.

Quanto à composição, álcool polivinílico está em geral presente em preparações menos viscosas, resultando

em menor tempo de permanência sobre a superfície ocular e exigindo maior frequência de aplicação; porém, apresenta boa aderência à superfície corneana e é bem tolerado pelos pacientes. Dextranas e metilcelulose tornam a lágrima artificial mais viscosa, aumentando o tempo de retenção e diminuindo a taxa de evaporação. Compostos à base de ácido hialurônico e sulfato de condroitina são os que apresentam maior tempo de permanência sobre a superfície ocular. O ácido hialurônico favorece, ainda, a cicatrização de lesões da superfície ocular, comuns na ceratoconjuntivite seca.

As lágrimas artificiais podem ou não conter preservativos, os quais visam aumentar o período de preservação das formulações e minimizar os riscos de contaminação. Contudo, muitos preservativos, como o cloreto de benzalcônio e o clorobutanol, causam toxicidade à superfície ocular, agravando os sintomas da ceratoconjuntivite seca; poliquaternário-1, perborato e cloreto de sódio são considerados menos lesivos. Lágrimas não preservadas, por serem inócuas, podem ser prescritas para pacientes com necessidade de uso mais frequente.

Substâncias tamponantes são adicionadas aos lubrificantes oculares com o intuito de manter o pH similar ao do filme lacrimal, que é 7,4. Também têm sido desenvolvidas formulações hipotônicas objetivando combater a hiperosmolaridade lacrimal em portadores de ceratoconjuntivite seca.

Lacrimoestimulantes

Os lacrimoestimulantes são medicamentos administrados para estimular a produção lacrimal. Neste grupo estão incluídos os imunomoduladores, como a ciclosporina e o tacrolimo, e os agentes colinérgicos, como a pilocarpina.

Imunomoduladores

A ciclosporina e o tacrolimo (inibidores da calcineurina) são medicamentos que atuam como imunomoduladores, possivelmente em decorrência de sua capacidade de ligação a receptores intracelulares dos linfócitos T, como as proteínas ciclofilina (para a ciclosporina) e FKBP (para o tacrolimo). Estes complexos acarretam a inibição das calcineurinas, impedindo que as mesmas ativem fatores de transcrição necessários para produção de interleucina-2 e, consequentemente, a replicação dos linfócitos T.

Por suas propriedades imunomoduladora e anti-inflamatória, o uso tópico destes agentes é preconizado no tratamento de afecções oculares imunomediadas como a ceratoconjuntivite seca, ceratite superficial crônica e ceratoconjuntivites alérgicas.

Na ceratoconjuntivite seca canina idiopática, na qual se enquadra a maioria dos casos, diversos indícios apontam para causa imunomediada. Estudos têm demonstrado citotoxicidade associada a linfócitos na destruição do tecido glandular lacrimal. Infere-se, ainda, que a apoptose das células epiteliais glandulares lacrimais e a inflamação comumente observada na ceratoconjuntivite seca estejam diretamente implicadas na diminuição da produção lacrimal. Portanto, o uso de imunomodulares é indicado no controle da doença.

O mecanismo pelo qual a ciclosporina estimula a produção lacrimal permanece incerto, sendo, provavelmente, decorrente da inibição dos linfócitos T e da consequente destruição do tecido lacrimal, propiciando sua regeneração e seu retorno à função secretora. O seu uso contribui, ainda, para a redução da inflamação da superfície ocular, resultando em supressão da apoptose dos ácinos glandulares e de células conjuntivais e na redução da vascularização, pigmentação e granulação da córnea.

A ciclosporina é o único modulador com apresentação comercial. Pomada oftálmica de ciclosporina a 0,2% é comercializada para uso veterinário e para pacientes humanos; o medicamento é encontrado na forma de emulsão a 0,05%. Pode-se, ainda, indicar colírios ou pomadas manipuladas, em concentrações que variam de 0,05 a 2%, de acordo com a gravidade do quadro.

A ciclosporina é pouco solúvel em água e apresenta graus variáveis de absorção celular. Visando-se melhorar sua penetração e eficácia, seu uso tem sido estudado em apresentações diversas como soluções aquosas e oleosas, pomadas, emulsões e sistemas e dispositivos de liberação lenta, como preparações com lipossomos, *plugs* para oclusão de pontos lacrimais e lentes de contato. Estas alternativas também buscam minimizar a irritação ocular causada pelo agente.

Outras formas de utilização, como as vias subconjuntival e supracoroidal, vêm sendo propostas na terapia da ceratoconjuntivite seca. Administração intravítrea é a via mais usual para terapias de doenças do segmento posterior do olho.

O tratamento tópico com a ciclosporina apresenta período de indução de 2 a 6 semanas, sendo necessário, possivelmente, no mínimo de 30 dias para início de seus efeitos sobre a produção lacrimal, estendendo-se, em alguns casos, para 2 a 3 meses. Efeito máximo é obtido com aproximadamente 6 meses de terapia. A interrupção do tratamento resulta em declínio da produção lacrimal em 12 a 24 h.

A terapia com ciclosporina é em geral instituída em concentrações iniciais menores, com frequência de uma a três aplicações diárias, de acordo com a gravidade do quadro. Avaliação clínica e aferição da produção lacrimal periódicas são indicadas para monitoramento dos resultados.

Outro imunomoduladores como tacrolimo, pimecrolimo e sirolimo têm apresentado bons resultados no tratamento da ceratoconjuntivite seca, em cães. Todavia, estes medicamentos não possuem, ainda, apresentação oftálmica comercial. O tacrolimo pode ser manipulado em forma de colírio ou pomada oftálmica (0,02 a 0,03%), podendo ser indicado como alternativa terapêutica, em casos de ceratoconjuntivite seca refratários à ciclosporina, sugerindo-se, ainda, sinergismo com a associação destes agentes.

Apesar de não haver referências na literatura relativas a efeitos adversos sistêmicos com utilização tópica da ciclosporina, deve-se atentar para a possibilidade de imunossupressão local e sistêmica, com uso prolongado, que pode predispor à ocorrência de infecções oportunistas. O tacrolimo pode apresentar, potencialmente, alguns efeitos adversos, como carcinogênese, sendo requeridos estudos adicionais quanto à segurança deste medicamento para o paciente e o proprietário que aplica a medicação.

Pilocarpina

Em casos de ceratoconjuntivite seca de origem neurogênica decorrentes de danos à inervação parassimpática eferente das glândulas lacrimais, nos quais os imunomoduladores não são efetivos, indica-se o uso de parassimpatomiméticos ou colinérgicos, como a pilocarpina, para estimular a produção lacrimal.

A pilocarpina pode ser administrada sob forma de soluções com concentração de 0,125% ou 0,25% (preparados a partir da diluição do colírio de pilocarpina a 2% em uma lágrima artificial), instilados a cada 6 ou 8 h, ou por via oral, adicionando-se o colírio a 2% na alimentação (1 gota/10 kg de peso corpóreo), 2 vezes/dia. O uso tópico da pilocarpina pode propiciar irritação ocular com hiperemia conjuntival, blefarospasmo e miose; estes efeitos podem ser minimizados com utilização concomitante de anti-inflamatórios esteroidais ou não esteroidais. Efeitos sistêmicos adversos como salivação, vômito, inapetência e diarreia podem ocorrer na terapia pela via oral.

Mucolíticos

A acetilcisteína é empregada como agente mucolítico, em soluções com concentrações de 5 a 10% (manipuladas), as quais devem ser instiladas de 2 a 4 vezes/dia. Seu uso é preconizado em casos de ceratoconjuntivite seca com presença de secreção abundante, auxiliando na higienização da superfície ocular pela quebra e remoção das secreções. Apresenta, ainda, propriedades anticolagenolíticas, o que a torna indicada em ceratites ulcerativas com presença de atividade proteolítica intensa (úlceras acompanhadas por *melting*). O baixo pH da acetilcisteína pode causar irritação ocular, seu tempo de validade é curto e o custo, elevado; portanto, seu uso geralmente é limitado aos períodos iniciais do tratamento da ceratoconjuntivite seca ou na vigência de úlceras corneanas complicadas.

Antimicrobianos

Os antimicrobianos, em oftalmologia, podem ser administrados por via tópica, sistêmica, subconjuntival, retrobulbar ou por sistemas oculares de liberação prolongada. Por via sistêmica, a passagem dos medicamentos para os tecidos oculares é dificultada por diversas barreiras biológicas, sendo necessário recorrer a doses mais elevadas, com maior risco de efeitos adversos oculares e sistêmicos. Portanto, a via tópica envolve o principal uso de antimicrobianos para as afecções da superfície ocular, notadamente nas ceratites ulcerativas, que

perfazem a maioria das doenças infecciosas da córnea.

Os antimicrobianos abordados neste capítulo são os antibacterianos e os antifúngicos. Os antimicrobianos antibacterianos são a classe de medicamentos mais frequentemente utilizada em oftalmologia.

Antimicrobianos antibacterianos

As bactérias estão associadas ao olho, formando a microbiota da superfície ocular desde o nascimento, enquanto as porções internas do olho permanecem estéreis. Vários mecanismos de proteção agem na superfície ocular, prevenindo as infecções, entretanto, rupturas na continuidade do epitélio, devido a traumas ou comprometimento da imunidade local ou sistêmica, podem predispor o olho a infecções bacterianas.

Apesar da barreira protetora, as bactérias residentes no saco conjuntival ou do ambiente podem dar início a infecção ocular e necessitar do uso de antimicrobianos. Assim, dentre outros fatores a serem considerados para a terapia, deve-se levar em conta a microbiota mais comum na espécie animal a ser tratada.

Nos cães, predominam *Staphylococcus aureus, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus epidermidis, Bacillus* sp.*, Proteus mirabilis e Enterobacter cloacae* ou ainda *Staphilococcus intermedius, S. epidermidis, S. aureus, Streptococcus* spp.*, Neisseria* e *Pseudomonas*, segundo outros autores. No gato, predominam *Staphylococcus* coagulase-negativo*, Enterococcus* sp.*, Micrococcus* sp. *e Streptococcus pyogenes,* além das bactérias gram-negativas *Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli* e *Pseudomonas* sp.; em outro estudo foi demonstrado predomínio de *Staphylococcu*s predominantemente coagulase-negativo, sendo o mais frequente *S. epidermidis*, seguido por *S. simulans, S. auriculares* e *S. saprophyticus*, além da presença de *S. aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Em bovinos foram identificados *Moraxella* spp.*, Acinetobacter* sp.*, Neisseria catarrhalis, Bacillus spp. e Streptococcus*, além de coliformes. Em equinos, demonstrou-se uma microbiota composta predominantemente por *Bacillus subtillis,* enterobactérias*, Staphylococcus* spp.*, Streptococcus* spp.*, Candida* spp. *e Clostridium* spp.

Fatores como o número e a virulência dos microrganismos, assim como fatores relacionados ao hospedeiro determinam o desenvolvimento de infecções. A conjuntiva, sob situação de normalidade, apresenta uma série de fatores imunológicos, incluindo células do sistema imune, sistema complemento, fibronectina, proteína C reativa e lisozimas que participam no sistema de defesa contra as bactérias.

Nos animais com ceratoconjuntivite seca, as bactérias de maior prevalência foram o *Streptococcus* beta-hemolítico (16,13%), seguido por *Staphylococcus intermedius* (12,9%) e o *Staphylococcus aureus* (11,83%).

Em ceratites ulcerativas em cães, as bactérias gram-positivas (86,5%) predominaram sobre as gram-negativas (13,5%). *Staphylococcus* spp. e *S. intermedius* foram os principais agentes isolados. *Streptococcus* spp. e *Pseudomonas* spp. foram também relatados em grande número.

Antes que se determine o antimicrobiano a ser escolhido, é necessário que se identifique o agente etiológico envolvido, embora muitas das vezes se utilize, inicialmente, o tratamento empírico, baseado no conhecimento epidemiológico e experiência clínica. Sempre que possível, entretanto, a coleta de *swabs* para culturas e antibiogramas, previamente ao início da terapia antimicrobiana, pode contribuir sobremaneira na condução dos casos difíceis, em que a terapia empírica não logra sucesso. É importante salientar, entretanto, que em muitos casos de infecção ocular não é possível isolar o agente causador, relatando-se até 58,9% das culturas de superfície ocular com resultado negativo.

As principais classes de antimicrobianos utilizados em oftalmologia são: betalactâmicos (penicilinas e cefalosporinas), aminoglicosídios, quinolonas, cloranfenicol, macrolídios e sulfas.

Betalactâmicos

As penicilinas e as cefalosporinas são antibióticos betalactâmicos, que atuam na parede celular das bactérias e nas concentrações habituais são bactericidas (para detalhes, veja *Capítulo 36*).

Penicilinas naturais

O espectro de ação compreende essencialmente *Streptococcus, Neisseria*, espiroquetas e diversos anaeróbios. Todavia, o desenvolvimento de resistências tem sido a maior limitação ao seu espectro de ação.

Penicilinas de amplo espectro de ação

Amoxicilina e ampicilina são os principais representantes desse grupo, porém são sensíveis às betalactamases. A adição de sulbactam à ampicilina ou do ácido clavulânico à amoxicilina pode proteger da ação das penicilinases, tornando esses antibióticos mais efetivos contra *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis*, além do *Streptococcus.* A associação de amoxicilina com ácido clavulânico é administrada habitualmente por via oral.

Cefalosporinas

As cefalosporinas são classificadas em "gerações", segundo certas características e ordem cronológica de sua síntese; de modo geral, quanto mais elevada a geração, maior é a atividade contra bactérias gram-negativas e, progressivamente, menor a ação contra bactérias gram-positivas.

Cefalexina, cefadroxila, cefalotina, cefazolina e cefradina são cefalosporinas de primeira geração; todas com boa ação para bactérias gram-positivas em geral, mas com maior atividade sobre *Staphylococcus* e *Streptococcus* spp. A administração subconjuntival de cefazolina em seres humanos e coelhos demonstrou níveis terapêuticos no humor aquoso; pode ainda ser administrada na forma de colírio (100 mg/mℓ diluída em lágrima artificial e conservada em geladeira) para ceratite bacteriana associada em geral a aminoglicosídios para ampliar o espectro.

Cefaclor, cefotetana, cefoxitina e cefuroxima são cefalosporinas de segunda geração, que têm espectro de ação maior que o das de primeira geração. A cefoxitina pode atingir níveis terapêuticos no humor aquoso quando administrada na forma sistêmica.

Ceftiofur, cefodizima sódica, cefotaxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima e ceftriaxona são cefalosporinas de terceira geração. O espectro de ação dessas celafosporinas revela excelente atividade contra bactérias gram-negativas, com atividade razoável sobre gram-positivas. A ceftazidima é o medicamento de escolha contra *Pseudomonas aeruginosa*. Em oftalmologia, as cefalosporinas de terceira geração têm interesse na terapêutica da celulite orbitária (ceftriaxona) e da endoftalmite (ceftazidima em associação com a vancomicina).

As cefalosporinas de primeira geração (cefalexina e cefazolina) são efetivas principalmente contra bactérias gram-positivas, como *S. aureus* sensíveis à meticilina e *S. epidermidis*, mas possuem efeito também contra bactérias gram-negativas, como *E. coli, Klebsiella* e *Protheus mirabilis*. Para cepas resistentes pode-se usar oxacilina manipulada ou quinolonas de quarta geração, como moxifloxacino e gatifloxacino, que também apresentam boa cobertura para bactérias gram-negativas.

Aminoglicosídios

São administrados por via tópica ou parenteral devido à baixa absorção oral. Incluem a gentamicina, a tobramicina, a neomicina e a amicacina. O seu espectro de ação compreende sobretudo bactérias gram-negativas aeróbias (*P. aeruginosa, Proteus, Klebsiella, E. coli, Enterobacter, Serratia* etc.), podendo ser também utilizados em associação com os betalactâmicos ou com a vancomicina em infecções por bactérias gram-positivas para obtenção de um efeito sinérgico. Diversos bacilos gram-negativos têm apresentado resistências crescentes aos aminoglicosídios. Esses antimicrobianos são utilizados com frequência por via tópica, e caracteristicamente possuem má penetração ocular.

Gentamicina, administrada por via tópica ou subconjuntival, é utilizada principalmente em ceratites relacionadas à presença de *Pseudomonas aeruginosa* e pode ser utilizada em sua forma comercial (3 mg/mℓ) ou ser manipulada na forma concentrada (13,6 mg/mℓ). Alguns estudos demonstraram efeitos deletérios da gentamicina sobre o epitélio e a regeneração da córnea. Pode ser utilizada empiricamente no tratamento de úlceras da córnea quando associada a uma cefalosporina ou uma quinolona.

A tobramicina apresenta espectro similar à gentamicina, embora possa haver resistência a *Pseudomonas* em cães e cavalos. Não apresenta ação sobre *Streptococcus* e fraco efeito sobre *S. intermedius*. Estudos *in vitro* não foram consistentes em demonstrar epiteliotoxicidade.

A neomicina tem espectro de ação similar ao dos demais aminoglicosídios, sendo, no entanto, o único do grupo recomendado no tratamento de ceratites causadas por *Acanthamoeba* no homem. É o aminoglicosídio

mais relacionado a reações alérgicas, toxicidade conjuntival e corneana (edema e hiperemia conjuntival e epiteliopatia punctata da córnea). As formulações de neomicina disponíveis encontram-se sobretudo associadas a outros antimicrobianos ou corticosteroides.

Macrolídios

São antimicrobianos bacteriostáticos; têm-se, como exemplos, a eritromicina, a claritromicina e a azitromicina. O espectro de ação compreende grande número de bactérias gram-positivas (*Streptococcus, Staphylococcus aureus* sensível à meticilina). Por sua capacidade de acúmulo no meio intracelular, são efetivos sobre *Chlamydia, Mycoplasma* e *Bartonella.*

Em relação a eritromicina, tem sido observada resistência crescente para *Staphylococcus aureus* e coagulase-negativos e *Streptococcus*. É muito utilizada como alternativa aos betalactâmicos em caso de alergia a estes. A intolerância gastrintestinal é o efeito adverso mais frequente, verificado sobretudo com a administração oral.

A azitromicina é um derivado da eritromicina que é rapidamente absorvido após administração oral e apresenta um amplo espectro contra bactérias gram-negativas, especialmente *Borrelia burgdorferi* e *Bartonella henselae.* Porém, estudos revelam menor eficácia que a doxiciclina sobre *Rickettsia rickettsii* em cães e *Chlamydophila psittaci*, e dofloxacino e enrofloxacino contra *Bartonella* em felinos. Na forma de colírio ainda não está disponível no Brasil, porém sua posologia é bem conveniente, permitindo duas instilações diárias, durante 3 dias somente.

Cloranfenicol e tetraciclinas

O cloranfenicol se caracteriza por um espectro de ação amplo (bactérias gram-positivas e negativas, anaeróbios, *Mycoplasma, Rickettsia*, entre outros); têm sido descritas resistências crescentes entre as Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* e micobactérias. É utilizado essencialmente por via tópica dada a sua boa penetração ocular e a toxicidade que pode ocasionar por via sistêmica.

As tetraciclinas são consideradas tradicionalmente como os antibacterianos de amplo espectro de ação (ativas sobre a maioria das bactérias gram-positivas e negativas, incluindo os gêneros *Brucella, Moraxella* e *Yersinia*, bem como *Chlamydia, Mycoplasma, Rickettsia*, espiroquetas, micobactérias e alguns protozoários). São habitualmente distinguidas quanto às características farmacocinéticas após administração sistêmica em tetraciclinas de ação curta (tetraciclina), de ação intermediária e de ação longa (doxiciclina, minociclina). São agentes de primeira escolha em algumas situações, como nas infecções da superfície ocular por *Chlamydophila felis*, *Mycoplasma* spp. em gatos ou *Moraxella bovis* em bovinos, cuja erradicação requer terapêutica oral ou parenteral (doxiciclina, oxitetraciclina) complementar da terapêutica tópica. As tetraciclinas são ainda dotadas de ação imunomoduladora e diminuem a produção de lipases bacterianas com melhoria do perfil lipídico do filme lacrimal. Isto as torna antibióticos de primeira escolha no tratamento da blefarite seborreica, na meibomite e no calázio. Estão descritas reações de hipersensibilidade, quelação do cálcio (com malformação dentária e óssea), fotossensibilidade e interações medicamentosas relevantes (para detalhes, veja *Capítulo 39*).

Sulfas e suas associações

As sulfas são antimicrobianos bacteriostáticos raramente usados na atualidade dada a sua baixa eficácia e elevada taxa de resistências. A sua associação com a trimetoprima permite a obtenção de um efeito sinérgico. Efeitos adversos sistêmicos incluem distúrbios gastrintestinais, reações alérgicas cutâneas, discrasias sanguíneas, além de ceratoconjuntivite seca no cão (para detalhes, veja *Capítulo 35*).

Quinolonas

As fluoroquinolonas são antimicrobianos bactericidas; são exemplos ciprofloxacino, ofloxacino, norfloxacino, lomefloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino e besifloxacino. Em oftalmologia as fluoroquinolonas têm grande aplicação no tratamento de infecções da superfície ocular, com destaque para as úlceras de córnea, bem como na profilaxia pós-operatória. A monoterapia é considerada controversa por alguns autores, pelo risco de desenvolvimento de resistência bacteriana. Diversas quinolonas estão disponíveis em formulações tópicas,

entéricas e parenterais, sendo características deste grupo a boa difusão e penetração tecidual; são em geral bem toleradas e com baixa incidência de efeitos colaterais (para detalhes, veja *Capítulo 35*). Sofrem biotransformação hepática (através do citocromo P-450), havendo risco de interações medicamentosas com outros medicamentos que usam a mesma via metabólica. Em nível ocular, as reações adversas descritas incluem hipersensibilidade, aparecimento de precipitados e crostas nas margens das pálpebras e edema palpebral, hiperemia conjuntival, lacrimejamento e quemose.

O espectro de ação varia de acordo com a geração das quinolonas, com as mais recentes oferecendo maior eficácia contra bactérias gram-positivas. O ácido nalidíxico é considerado de primeira geração. As quinolonas de segunda geração (a partir daí chamadas de fluoroquinolonas por apresentar flúor na molécula) incluem lomefloxacino, norfloxacino, ofloxacino, enrofloxacino e ciprofloxacino, com espectro ampliado, atuando contra *Pseudomonas aeruginosa* e resistência crescente ao *Streptococcus* spp. De terceira geração, tem-se o levofloxacino, com espectro similar ao das de segunda geração. As quinolonas de quarta geração – gatifloxacino, moxifloxacino e besifloxacino – têm espectro de ação ampliado para bactérias gram-positivas, porém podem ser mais limitadas em relação a *Pseudomonas*, motivo pelo qual pode ser indicada a associação com aminoglicosídios.

Na profilaxia em cirurgias, as quinolonas de terceira geração (ofloxacino e ciprofloxacino) e de quarta geração (moxifloxacino e gatifloxacino) são amplamente utilizadas.

Ciprofloxacino, ofloxacino e norfloxacino são potencialmente citotóxicas e podem ter efeito antiproliferativo sobre ceratócitos, causando retardo na cicatrização corneana. O enrofloxacino parenteral é potencialmente retinotóxico em gatos e pode resultar em degeneração retiniana aguda e cegueira, muitas vezes irreversível, quando administrado em doses superiores a 5 mg/kg/dia.

O Quadro 57.1 apresenta os antimicrobianos de uso tópico ocular disponíveis no mercado nacional.

Uso racional de antimicrobianos antibacterianos

A flora bacteriana residente na superfície ocular contribui com a modulação de sua defesa, associada aos fatores próprios, inibindo o aparecimento de microrganismos patogênicos. Mudanças nestas condições de normalidade favorecem que microrganismos oportunistas ou patogênicos fiquem mais resistentes às defesas naturais e aumentem sua capacidade infecciosa. Os fatores para instalação de uma infecção são aderência, penetração, invasão, persistência e replicação do microrganismo, independentemente dos mecanismos de defesa existentes. A capacidade de invasão microbiana decorre da capacidade de produção de exotoxinas, proteases e endotoxinas que destroem células e tecidos oculares.

Assim como para outros locais de ação dos antimicrobianos, o uso indiscriminado e inadequado desses medicamentos pode facilitar a ocorrência de resistência bacteriana. O desequilíbrio da flora residente é fator de significativa importância nas doenças da superfície ocular.

QUADRO 57.1 Antimicrobianos tópicos oculares disponíveis no Brasil e respectivas formulações comerciais.

Antimicrobiano	Colírio	Pomada oftálmica
Besifloxacino	Besivance®	
Ciprofloxacino	Biamotil®, Ciloxan®, Biamotil D®,* Cilodex®*	Biamotil®, Ciloxan®, Biamotil D®,* Cilodex®,* Cylocort®,* Maxiflox D®*
Cloranfenicol	Cloranfenicol®, Dexafenicol®,* Fenidex®*	Dexafenicol®,* Epitezan®,§ Regencel®§
Cloranfenicol + sulfacetamida	Sulnil®	Sulnil®
Gatifloxacino	Zymar® (0,3%), Zymar XD® (0,5%), Zypred®**	
Gentamicina	Gentamicina®, Garasone®,*** Gentacort®***	Gentamicina®, Gentacort®***
Moxifloxacino	Vigamox®, Vigadexa®*	

Neomicina	Flumex N®#	
Neomicina + polimixina B	Maxitrol®,* Nepodex®,* Maxinom®,* Polipred®**	Maxitrol®,* Nepodex®,* Maxinom®*
Ofloxacino	Oflox®	
Oxitetraciclina + polimixina B		Terramicina pomada oftálmica®
Tobramicina	Tobrex®, Tobracort®,* Tobradex®*	Tobrex®, Tobracort®,* Tobradex®*

Associação com: *dexametasona; **prednisolona; ***betametasona; #fluormetolona; §aminoácidos, retinol e metionina.

A resistência dos patógenos oculares aos antimicrobianos aumenta paralelamente à resistência dos patógenos sistêmicos. Os fatores que contribuem para o desenvolvimento da resistência incluem o uso indiscriminado de antimicrobianos sistêmicos ou de uso tópico ocular, posologia inadequada, uso desnecessário e inadequado em processos não bacterianos, tempo prolongado da terapia, entre outras falhas.

Nas prescrições habituais, os colírios com antibacterianos devem ser instilados com frequência inicial de 1 em 1 h ou de 2 em 2 h ("dose de ataque"), reduzindo-se a frequência conforme a evolução da resposta à infecção. O tratamento deve ser prolongado 48 h após desaparecimento da sintomatologia, realizando-se habitualmente por períodos de 7 dias a 2 semanas. Os esquemas posológicos devem integrar associações racionais de agentes que sejam apropriadas ao espectro microbiológico mais provável, minimizando simultaneamente o aparecimento de resistência ao antimicrobiano.

Em relação à resistência bacteriana em infecções do globo ocular, foi relatada em *Streptococcus pneumoniae* causadores de conjuntivite em crianças resistência a gentamicina, tobramicina e polimixina B. Constatou-se ainda que todos os *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA) e *S. epidermidis* resistentes à meticilina (MRSE) mostraram também resistência a quinolonas de quarta geração como gatifloxacino e moxifloxacino, mas não ao besifloxacino, a mais recente das fluoroquinolonas. O besifloxacino é a primeira fluoroquinolona desenvolvida exclusivamente para uso oftálmico, e se espera que escape à resistência causada pelo uso sistêmico, como ocorre em outros antimicrobianos.

O tratamento de doenças extremamente comuns, como uma ceratite bacteriana, por exemplo, é feito essencialmente na forma de colírios. O tratamento empírico requer inicialmente um antimicrobiano de amplo espectro, que tenha ação sobre bactérias gram-positivas e gram-negativas. Normalmente a primeira linha de tratamento inclui o uso de fluoroquinolonas (ofloxacino 0,3% ou moxifloxacino 0,5%). Em casos graves pode-se associar uma cefalosporina (ceftazidima 5%) ou aminoglicosídios. O tratamento inicial deve ser intensivo (a cada hora nos primeiros dias) para atingir o máximo de concentração terapêutica e controlar a infecção. O tratamento empírico pode então ser modificado em função de culturas e antibiogramas. Após os primeiros dias, a chamada "fase de esterilização", a frequência é diminuída para permitir a cicatrização corneana. Antimicrobianos sistêmicos somente são necessários se existir perfuração, esclerite bacteriana ou endoftalmite.

Antimicrobianos antifúngicos

Os antifúngicos são divididos em 4 classes: antibióticos macrolídios poliênicos, pirimidinas, azóis (triazóis e imidazóis) e equinocandinas.

Macrolídios poliênicos

Os antibióticos macrolídios poliênicos (nistatina, anfotericina B e natamicina, também chamada de pimaricina) exercem atividade fungicida principalmente em fungos que estão na fase estacionária do crescimento, ligando-se ao ergosterol presente na membrana citoplasmática dos fungos, modificando sua permeabilidade, resultando em morte por perda de nutrientes e íons essenciais.

A nistatina não é o antifúngico de escolha, pois tem baixa penetração tecidual, é tóxica e é comum a ocorrência de resistência.

A anfotericina B foi o primeiro antifúngico de amplo espectro a ser descoberto e recebeu este nome por ter

propriedade anfotérica, ou seja, é solúvel em pH extremos, tanto ácido como base. É termossensível e fotossensível, apresenta invariavelmente ação fungistática, com ação fungicida dependente da concentração atingida no tecido-alvo. É eficaz contra *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp. e contra algumas espécies de *Fusarium*. A solução tópica é obtida diluindo-se a medicação sistêmica em água destilada, a fim de se obter uma solução a 0,5%.

A administração sistêmica da anfotericina B apresenta pouca penetração nos tecidos oculares, não atingindo níveis terapêuticos na córnea, humor aquoso e vítreo, além de causar vários efeitos colaterais (para detalhes, veja *Capítulo 40*). Por isso, a principal forma de tratamento é a administração direta *in situ*; é um dos poucos medicamentos que apresenta estudos utilizando várias vias de administração: tópica, subconjuntival, intraestromal, intracameral e intravítrea.

A natamicina possui amplo espectro de ação e é eficaz no tratamento de infecções causadas por *Fusarium* e diferentes espécies de *Candida*, podendo ser usada a 5% em suspensão oftálmica. Apresenta menos toxicidade e irritabilidade e maior estabilidade quando comparada com a anfotericina B. A sua penetração em córnea íntegra é baixa e a desepitelização pode aumentar a sua eficiência. Mesmo sendo bem tolerada, seu uso prolongado pode causar inflamação conjuntival e ceratite punctata.

Pirimidinas

Dentre as pirimidinas, a flucitosina é aquela que apresenta ação antifúngica, sendo eficiente no tratamento por infecções causadas por *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp. e *Cladosporum* spp. Pode ser administrada topicamente, em solução a 1% ou por via oral. O tratamento prolongado pode resultar em resistência, sendo indicado então, associá-la a outro antifúngico.

Azóis

Os azóis (triazóis e imidazóis) constituem um grupo de agentes fungistáticos sintéticos, com amplo espectro de atividade. Os representantes dos triazóis são: fluconazol e itraconazol. Os principais representantes dos imidazóis são: cetoconazol, miconazol, clotrimazol, econazol e tiabendazol.

O fluconazol é menos tóxico que o cetoconazol e apresenta boa penetração tecidual, sendo eficaz contra candidíase, criptococose e coccidioidomicose.

O itraconazol é hidrofílico e lipossolúvel e sua penetração tecidual não é tão boa quanto a do fluconazol. Ceratites por *Fusarium* não responderam adequadamente ao tratamento com este medicamento. Seu uso sistêmico deve restringir-se apenas ao tratamento adjuvante de infecções oculares por leveduras.

O clotrimazol é encontrado na concentração de 1%. Tem atividade antifúngica de amplo espectro, principalmente contra espécies de *Aspergillus*. Considerado tratamento de primeira escolha em áreas onde *Aspergillus* e *Candida* são causas comuns de micose ocular. Não é efetivo contra *Fusarium* sp. A toxicidade corneana está associada ao uso prolongado.

O miconazol é solúvel em água e pode ser administrado por via subconjuntival e tópica (1%), no tratamento de ceratites causadas por *Candida* spp. e *Aspergillus* spp. Como a penetração do medicamento no epitélio corneano é baixa, indica-se a remoção do mesmo.

O econazol é clinicamente efetivo no tratamento de ceratites por vários fungos, incluindo espécies de *Fusarium*.

O tiabendazol é encontrado nas concentrações de 4 a 10% em forma de colírio ou pomada, podendo ser administrado também, por via oral, sendo eficaz no tratamento de ceratites por *Fusarium* e principalmente por *Aspergillus*.

Equinocandinas

As equinocandinas, que são lipopeptídios semissintéticos, constituem a classe mais nova de agentes antifúngicos. Agem, inibindo, de forma não competitiva, a enzima 1,3-β-glucano sintase, causando desequilíbrio osmótico e lise celular. São representantes dessa classe de medicamentos a caspofungina, a micafungina e a anidulafungina.

O Quadro 57.2 mostra os agentes antifúngicos de uso oftálmico e suas respectivas doses terapêuticas.

Antimicrobianos antivirais

Os antivirais podem ser classificados em análogos da pirimidina (idoxuridina, vidarabina e trifluridina) e análogos da purina (aciclovir, ganciclovir e fanciclovir). Os análogos da pirimidina são mais eficazes contra o herpes-vírus felino que os análogos da purina.

Análogos da pirimidina

Idoxuridina

A idoxuridina (5-iodo-2-desoxiuridina) ou IDU é utilizada desde 1962 para tratamento de ceratite herpética na Medicina Humana. Este medicamento inibe a incorporação da timidina no DNA viral, fazendo com que os novos vírus formados a partir deste não sejam infecciosos. Por ser pouco seletiva, compromete também o DNA das células do hospedeiro, o que explica a sua toxicidade. É solúvel em água, não apresentando boa difusão nas lesões mais profundas. A resistência viral à IDU, também é percebida quando não há melhora da lesão herpética 2 semanas após o tratamento. Este medicamento é bem tolerado quando aplicado topicamente nos gatos contra o herpes-vírus felino e deve ser administrado 5 a 6 vezes/dia na forma de solução, gel ou pomada (0,1 a 0,5%) até 4 a 5 dias após término dos sintomas.

QUADRO 57.2 Agentes antifúngicos de uso oftálmico e suas respectivas doses terapêuticas.

Antifúngico	Concentração	Dose
Anfotericina B	0,1%; 0,5% e 1%	1 gota a cada hora durante o dia e a cada 2 a 4 h à noite
Cetoconazol	1 a 5%	1 gota a cada hora nos primeiros dias, reduzindo gradativamente até 1 gota 6 vezes/dia
Clotrimazol	1%	1 gota a cada hora nos primeiros dias, reduzindo gradativamente até 1 gota 6 vezes/dia
Flucitosina*	1%	1 gota a cada hora nos primeiros dias, reduzindo gradativamente até 1 gota 6 vezes/dia
Fluconazol	0,2% e 0,3%	1 gota a cada hora nos primeiros dias, reduzindo gradativamente até 1 gota 6 vezes/dia
Itraconazol	1%	1 gota a cada hora nos primeiros dias, reduzindo gradativamente até 1 gota 6 vezes/dia
Miconazol	1%	1 gota a cada hora nos primeiros dias, reduzindo gradativamente até 1 gota 6 vezes/dia
Natamicina (pimaricina)	1 a 5%	1 gota de 4 a 6 vezes/dia
Nistatina	50.000 e 100.000 UI/g	1 gota a cada hora nos primeiros dias, reduzindo gradativamente até 1 gota 6 vezes/dia
Tiabendazol	4 a 10% colírio ou pomada	1 gota a cada hora nos primeiros dias, reduzindo gradativamente até 1 gota 6 vezes/dia

*Cerca de metade das cepas é resistente à flucitosina.

Vidarabina

A vidarabina (ou arabinosídeo de adenina – Ara-A) é indicada para tratar gatos com herpes-vírus felino tipo 1 (*Feline Herpesvirus* 1 – FHV-1); atua interferindo com as etapas iniciais da síntese do DNA viral. É melhor tolerada que a trifluridina e pode ser indicada em casos de resistência à idoxuridina. A apresentação é em forma de pomada a 3%. Deve ser usada 5 a 6 vezes/dia nos felinos acometidos pelo herpes-vírus.

Trifluridina

A trifluridina é também chamada de trifluorotimidina (5-trifluorometil-2-desoxiuridina) ou F3T. Por ser hidrossolúvel e lipossolúvel, apresenta melhor penetração através da córnea que a vidarabina e a idoxuridina. Análoga da timidina, precisa ser fosforilada pela timidinoquinase celular e viral para ser transformada em sua forma ativa trifosfato.

A trifluridina é o antiviral mais efetivo em estudos *in vitro* contra o herpes-vírus felino. Inibe a timidilato sintetase, impedindo assim, a síntese de DNA viral. É utilizada em solução tópica a 1%, 4 a 6 vezes/dia durante 21 dias. É um medicamento caro, pode causar irritação e, após aberto, necessita de refrigeração. Apresenta menor toxicidade celular para o hospedeiro, pois, por inibição enzimática celular, ocorre maior concentração do antiviral nas células infectadas que nas não infectadas. Em tratamentos prolongados pode produzir reações adversas semelhantes às da idoxuridina, porém de menor intensidade.

Análogos da purina

Aciclovir

O aciclovir (9-[2-hidroxietoximetil]guanina) é um análogo da guanosina, que interfere na síntese de DNA viral, sem interferir na síntese de DNA da célula do hospedeiro. Pode ser usado por via oral, intravenosa e tópica. É indicado para tratar a infecção por FHV-1, mas é considerado mais tóxico e menos efetivo quando comparado com o fanciclovir. Para tratamento a infecção por herpes-vírus canino (*Canine herpesvirus 1* – CHV 1), preconiza-se a dose de 20 mg/kg cada 6 h por 7 dias. O aciclovir tópico deve ser administrado 4 a 6 vezes/dia durante 14 a 21 dias, na forma de pomada a 3%.

Ganciclovir

O ganciclovir (9-[1-3-desidróxi-2-propóxi]metilguanina) ou DHPG é muito semelhante ao aciclovir em relação ao mecanismo de ação. Sua eficácia, tolerância e penetração intraocular têm sido demonstradas em estudos experimentais de ceratite herpética em coelhos. O ganciclovir, em forma de gel, é eficaz contra FHV-1 *in vitro* e tem sido empregado na clínica de felinos com resultados satisfatórios.

Fanciclovir

O fanciclovir (FCV) é um derivado sintético acíclico da guanina; é um profármaco, sendo rapidamente convertido no organismo no agente antiviral penciclovir (PCV). É usado principalmente nos pequenos animais para tratar o herpes-vírus. Quando administrado por via oral, apresenta melhor absorção que o aciclovir, convertendo-se em penciclovir com biodisponibilidade absoluta de 77%. Sua dose para os felinos é de 40 mg, 3 vezes/dia, por no mínimo 7 dias e para os cães a dose ainda não está perfeitamente estabelecida. É eliminado por via renal, portanto ajuste na dose é necessário em pacientes com função renal comprometida.

Interferona

As interferonas são citocinas liberadas por células de hospedeiros quando acometidos por infeções virais. Acredita-se que estas proteínas seriam capazes de diminuir a habilidade do vírus de infectar e se multiplicar. Há dois grupos de interferonas classificados de acordo com sua origem: (a) INF-α, INF-β e INF-ω produzidas pela maioria dos tipos celulares após infecção viral; e (b) INF-γ produzida por células *natural killer*. Apesar de as interferonas serem degradadas no sistema gastrintestinal, observaram-se respostas imunológicas após sua absorção pela mucosa da orofaringe. Têm sido empregadas a INF-ω felina e a INF-α humana para o tratamento do herpes-vírus felino, tanto na forma tópica, oral ou parenteral, porém alguns estudos relatam a ineficácia desta terapia. A dose indicada para INF-α humana é de 25 U, por via oral, ao dia. A dose recomendada para INF-ω felina, quando administrada topicamente, é de 10.000 U a cada 12 h e 20.000 U cada 24 h, quando administrada

por via oral.

Lisina

A lisina é um aminoácido que parece suprimir a replicação viral quando há preponderância da lisina sobre a arginina; sua administração em felinos portadores de herpes-vírus tem sido amplamente estudada. Alguns estudos relatam, após administração oral, melhoria dos sinais clínicos, enquanto outros demonstram exacerbação destes sinais nos animais tratados. Apesar desta grande variação e divergência dos resultados, a maioria dos autores indica seu uso, na dose de 250 ou 500 mg cada 12 h, por via oral, como aditivo à ração ou em bólus, respectivamente. A administração em bólus é mais vantajosa, pois a maioria dos felinos infectados diminuem a ingestão alimentar, reduzindo, consequentemente, a ingestão do suplemento.

O Quadro 57.3 apresenta os antivirais de interesse em Medicina Veterinária.

Antiglaucomatosos

Considera-se o glaucoma uma oftalmopatia para a qual não há cura, mas sim controle, por toda a vida do animal. Por se tratar de uma doença com grande potencial para desenvolver cegueira, vários são os tratamentos instituídos e muitos são os medicamentos utilizados na tentativa de se controlar esta enfermidade.

QUADRO 57.3 Agentes antivirais de interesse em Medicina Veterinária.

Antiviral	Concentração	Dose	Especialidades farmacêuticas
Análogos da pirimidina			
Idoxuridina (IDU)	Colírio, gel ou pomada oftálmica a 0,1% e 0,5%	5 a 6 vezes/dia, por 21 dias. Manter por 4 a 5 dias após remissão dos sintomas	Disponível manipulado
Trifluridina (trifluorotimidina)	Colírio ou pomada a 1%	4 a 6 vezes/dia, por 21 dias	Viroptic®, Zost®
Vidarabina (Ara-A)	Pomada a 3%	5 a 6 vezes/dia, por 21 dias	Vira-A®
Análogos da guanosina			
Aciclovir	Pomada a 3% ou comprimidos de 200 e 400 mg	4 a 6 vezes/dia, por 14 a 21 dias para felinos; 20 mg/kg, VO, 4 vezes/dia, durante 7 dias para cães	Zovirax®
Fanciclovir	Comprimidos de 125 e 500 mg	40 a 90 mg/kg, VO, 3 vezes/dia, mínimo 7 dias	Penvir®
Ganciclovir	Gel oftálmico a 0,15%	4 a 6 vezes/dia, por 21 dias	Virgan®

VO: via oral.

A principal manifestação clínica do glaucoma é o aumento da pressão intraocular, que resulta em lesão retiniana e no nervo óptico, que se não for controlada, resulta em cegueira. Sabe-se que a pressão intraocular maior ou igual a 50 mmHg causa danos irreversíveis ao nervo óptico em poucas horas. Assim sendo, o glaucoma agudo é considerado uma urgência e o animal deve ser prontamente medicado.

A farmacoterapia é baseada tanto na diminuição da produção do humor aquoso pelo corpo ciliar, como também no aumento do fluxo de saída pela rede trabecular e vias uveoesclerais, sendo o principal objetivo a redução da pressão intraocular a valores menores ou iguais a 25 mmHg.

São cinco grupos de medicamentos que atuam na redução da pressão intraocular: agentes colinérgicos (ou colinomiméticos ou parassimpatomiméticos), agonistas alfa-adrenérgicos, inibidores da anidrase carbônica, análogos de prostaglandina e agentes osmóticos.

Agentes colinérgicos

Esses agentes, por produzirem respostas biológicas semelhantes às da acetilcolina, são também conhecidos como colinomiméticos, parassimpatomiméticos, agonistas colinérgicos ou mióticos.

Os agentes colinérgicos melhoram o escoamento do humor aquoso por contração da musculatura ciliar (Figura 57.1) e são classificados em diretos, que imitam a ação da acetilcolina, e indiretos, que agem inibindo a ação da acetilcolinesterase, enzima que degrada a acetilcolina (para detalhes, veja *Capítulo 6*).

Dentre os parassimpatomiméticos de ação direta (estimula diretamente os receptores colinérgicos), o mais conhecido é a pilocarpina, que pode ser encontrada em colírios a 1%, 2% e 4%. A miose ocorre após 10 a 15 min de instilação do medicamento. Já foi muito utilizado, mas atualmente, sua indicação está restrita.

Outro parassimpatomimético de ação direta é o carbacol, que possui a característica de ser resistente a hidrólise pela acetilcolinesterase (para detalhes, veja *Capítulo 6*). É geralmente empregado em solução oftálmica a 0,01%, intracameral, na prevenção do glaucoma após cirurgia de facoemulsificação, resultando em rápida miose.

Dentre os parassimpatomiméticos de ação indireta, os quais inibem a acetilcolinesterase, têm-se os inibidores reversíveis da enzima, como o demecário, e inibidores irreversíveis, como o organofosforado ecotiofato; ambos são pouco usados em Medicina Veterinária.

O brometo de demecário é um potente inibidor da acetilcolinesterase, de ação extremamente longa e com mais efeitos tóxicos; pode ser usado no tratamento de glaucoma primário em cães. Aplicado topicamente, ele produziu miose e diminuição da pressão intraocular por período prolongado em Beagles normotensivos e glaucomatosos. Entre os efeitos colaterais incluem-se espasmos ciliares e congestão vascular.

Agentes adrenérgicos

Os agentes adrenérgicos empregados como antiglaucomatosos são aqueles que reduzem a produção de humor aquoso, atuando como agonista de receptores alfa-adrenérgicos ou bloqueando os receptores beta-adrenérgicos. Como agonistas alfa-adrenérgicos têm-se: apraclonidina, brimonidina, epinefrina e dipivefrina. Os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos são representados por timolol, betaxolol, nipridilol e levobunolol.

A apraclonidina é um potente e seletivo α_2-agonista muito usado em seres humanos. Em cães, seu uso é limitado devido aos seus efeitos colaterais como bradicardia, salivação, êmese, blefarospasmo e palidez conjuntival.

A brimonidina é um agonista dos receptores α_2-adrenérgicos, sendo 28 vezes mais seletiva para esses receptores comparativamente à apraclonidina. Em cães glaucomatosos, induz significativa diminuição da pressão intraocular, miose e redução da frequência cardíaca. Aconselha-se, buscando melhores resultados, associação com outro medicamento hipotensor.

O timolol é um bloqueador beta-adrenérgico não seletivo, sendo o agente adrenérgico mais usado na Medicina Veterinária. Está disponível nas concentrações 0,25% e 0,5% e pode ser utilizado em cães a cada 8 ou 12 h. Os principais efeitos colaterais do timolol estão relacionados aos seus efeitos cardiorrespiratórios, tais como bradicardia, arritmia, síncope, decréscimo da função do miocárdio, broncospasmo e obstrução das vias respiratórias.

O betaxolol é um bloqueador seletivo para receptores β_1-adrenérgico; alguns estudos associaram seu uso ao desenvolvimento de ceratoconjuntivite seca e irritação da superfície ocular em alguns cães, e por isso não é usado frequentemente.

Inibidores da anidrase carbônica

Os inibidores da anidrase carbônica constituem um importante grupo de medicações utilizadas para o tratamento clínico do glaucoma, por diminuírem a produção do humor aquoso.

A enzima anidrase carbônica está localizada no epitélio ciliar não pigmentado, onde o humor aquoso é produzido. Esta enzima catalisa a transformação de bicarbonato e íons hidrogênio em água e dióxido de carbono. Os íons bicarbonato são transportados juntamente com o cátion sódio para a câmara posterior do bulbo ocular, estabelecendo um gradiente osmótico e fazendo com que haja um influxo de água para a câmara anterior. Assim, a inibição desta enzima resulta em diminuição da produção do humor aquoso.

Devido à presença da enzima anidrase carbônica também nas células tubulares renais, a utilização sistêmica dos inibidores da anidrase carbônica, tais como acetazolamida, diclorfenamida e metazolamida, pode resultar em acidose metabólica, dispneia, hipopotassemia, êmese, diarreia, letargia e incoordenação motora. Assim, a utilização destes medicamentos em Medicina Veterinária está sendo cada vez menor, e são recomendados apenas para terapia de urgência no glaucoma agudo dos cães. Seu uso em gatos não é recomendado, devido à intensidade dos efeitos colaterais nesta espécie.

Dentre os inibidores tópicos da anidrase carbônica, têm-se a dorzolamida e a brinzolamida, que, quando aplicadas topicamente, podem diminuir de 15 a 30% a pressão intraocular em cães glaucomatosos.

A dorzolamida, na forma de cloridrato e na concentração de 2%, mostra eficiência em reduzir a produção de humor aquoso, diminuindo a pressão intraocular, quando administrada a intervalos regulares de 8 h em cães e gatos, podendo ser indicada como terapia de primeira escolha. Seus efeitos colaterais incluem desconforto na instilação e blefarite, que é resolvida após a descontinuação do tratamento.

A associação do cloridrato de dorzolamida a 2% com o maleato de timolol a 0,5% apresenta efeito aditivo em cães glaucomatosos.

A brinzolamida a 1% também reduz a pressão intraocular em cães e, por ter pH mais próximo da neutralidade (pH 7,5), resulta em menos desconforto ao paciente, quando comparada com a dorzolamida (pH 5,6).

Análogos de prostaglandina

Análogos de prostaglandina (derivados da prostaglandina F_{2a} – PGF_{2a}) são muito importantes no tratamento do glaucoma, pois diminuem a pressão intraocular, aumentando o escoamento do humor aquoso pela via uveoescleral; como exemplos, têm-se o latanoprosta e o travoprosta. Há ainda o bimatoprosta a 0,03%, que é um prostanoide seletivo para receptores específicos da prostaglandina F e, quando instilado topicamente, é biotransformado em prostaglandina. As prostaglandinas ativam o sistema adenilato ciclase, remodelando a matriz extracelular do músculo ciliar da íris, aumentando a drenagem uveoescleral. Eles são preferidos para o manejo do glaucoma primário, pois têm efeito hipotensor ocular superior ao de outros medicamentos. Também oferecem vantagens por serem rapidamente biotransformados e não causarem efeitos adversos cardiopulmonares.

O latanoprosta a 0,005% é efetivo na redução da pressão intraocular em olhos de cães normais ou glaucomatosos. Instilação única diária do latanoprosta deve ser feita à noite, com objetivo de minimizar flutuação da pressão intraocular durante o dia. Melhores resultados no que se refere à diminuição da pressão intraocular são encontrados em cães tratados 2 vezes/dia, quando comparados com dose única diária, diferentemente do que ocorre com o homem. O aumento da frequência do tratamento para 3 vezes/dia não obteve resultados satisfatórios na redução da pressão intraocular e ocasionou hiperemia conjuntival e miose mais acentuada. A hiperemia conjuntival constitui um dos efeitos colaterais mais comumente relatados, ocorrendo em maior intensidade com o travaprosta a 0,004%, comparativamente aos outros análogos das prostaglandinas. Estudo demonstrou que a hiperemia conjuntival é decorrente da liberação de óxido nitroso endotelial e não por eventos inflamatórios relacionados à ação mediadora da inflamação pelas prostaglandinas. Outros efeitos colaterais, como hiperpigmentação da pálpebra e da íris, não foram observados em animais.

A unoprostona é um docosanoide que, a despeito de apresentar estrutura semelhante à da prostaglandina F_{2a}, possui baixa afinidade por receptores prostanoides F (PF). Este medicamento é capaz de reduzir a pressão intraocular, aumentando a drenagem do humor aquoso pela via convencional (via ângulo iridocorneal) e pela via não convencional (via uveoescleral). Em cães glaucomatosos, na concentração de 0,15%, a unoprostona foi capaz de reduzir significativamente a pressão intraocular, quando instilada a intervalos de 12 h, produzindo miose de longa duração.

Análogos das prostaglandinas não são indicados em pacientes com glaucoma secundário à uveíte, visto que o humor aquoso, nessas condições, é já rico em prostaglandinas. Desaconselha-se seu uso em pacientes afácicos, pseudofácicos ou com luxação anterior da lente, por serem potencialmente mióticos, podendo ocasionar bloqueio pupilar agudo e encarceramento do vítreo.

Agentes hiperosmóticos

São medicamentos utilizados para baixar a pressão intraocular a curto prazo, ou em uma emergência, como no glaucoma agudo. Esta redução da pressão intraocular ocorre por diminuir o volume vítreo. Podem ser administrados por via oral (glicerol) ou intravenosa (manitol).

O manitol a 20% (1 a 2 g/kg em 20 a 30 min) é o mais utilizado e, se administrado rapidamente, pode ocasionar êmese. A pressão intraocular começa a baixar após 15 min da administração e pode ser utilizado com segurança na maioria dos animais. Cuidados extras devem ser tomados em pacientes cardiopatas, com doença renal e desidratados.

O glicerol a 50% é um agente osmótico oral e pode ser administrado na dose de 1,4 g/kg. É rapidamente absorvido no trato gastrintestinal e também pode causar êmese, além da hiperglicemia.

Estes agentes hiperosmóticos reduzem a pressão intraocular por 4 a 6 h após aplicação. Para que seu efeito seja potencializado, é necessária restrição hídrica por 4 h.

Agentes neuroprotetores

Os agentes neuroprotetores são essenciais para evitar a morte das células ganglionares da retina e constituem uma terapia adicional no tratamento do glaucoma. Estudos revelam que concentração elevada de glutamato e da enzima óxido nítrico sintetase estão envolvidos com a necrose e apoptose das células ganglionares da retina e posterior atrofia do nervo óptico.

Sabe-se que o aumento do glutamato causa ativação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), já detectado em células ganglionares. Assim, agentes capazes de bloquear os receptores NMDA podem prevenir a ação do glutamato liberado ou de substâncias que interferem na cascata de eventos que leva à morte celular. Quando há ativação de receptores NMDA, segue-se influxo exagerado de cálcio para o interior da célula, produção de radicais livres e aumento da síntese de óxido nítrico; há também ativação de enzimas intracelulares, como caspases e DNAses, que promovem a destruição do material nucleico, culminando em morte celular. Portanto, substâncias químicas bloqueadoras dos canais de cálcio, inibidores da enzima óxido nítrico sintetase, antioxidantes, agentes que melhorem a circulação sanguínea no disco óptico poderiam desempenhar um papel neuroprotetor, evitando a morte celular por apoptose.

Dentre os medicamentos neuroprotetores mais empregados, têm-se brinzolamina e dorzolamida, que melhoram o fluxo sanguíneo para a papila óptica. Outro medicamento neuroprotetor empregado em animais glaucomatosos é o anlodipino, que atua como bloqueador dos canais de cálcio.

O Quadro 57.4 apresenta os medicamentos mais utilizados no tratamento de glaucoma em cães.

Anti-inflamatórios

Os anti-inflamatórios são divididos em dois grupos: anti-inflamatórios esteroidais (corticosteroides) e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs); ambos têm sido usados, tópica e sistemicamente, para controlar a inflamação ocular e dos anexos.

Anti-inflamatórios esteroidais

Os corticosteroides ou corticoides, que são hormônios de natureza esteroídica produzidos na porção cortical das glândulas adrenais, foram introduzidos na Medicina em 1949 para tratar um paciente com artrite reumatoide. Desde então, suas indicações aumentaram, tendo hoje aplicabilidade clínica em várias áreas, inclusive na Oftalmologia.

QUADRO 57.4 Medicamentos utilizados no tratamento de glaucoma em cães.

Princípio ativo	Concentração	Dose	Especialidades farmacêuticas
Agonistas alfa-adrenérgicos			
Apraclonidina	Colírio a 5%		Iopidine®
Brimonidina	Colírio a 0,15% e 0,2%	1 gota, 3 vezes/dia	Alphagan p®, Tartarato de brimonidina®
Dipivefrina	Colírio a 0,1% e 0,5%	1 gota, 2 a 3 vezes/dia	Propine®
Epinefrina	Colírio a 1% e 2%		
Inibidores da anidrase carbônica			
Acetazolamida	Comprimido de 250 mg	10 a 25 mg/kg, VO, 2 a 3 vezes/dia	Diamox
Brinzolamida	Colírio a 1%	1 gota, 2 a 3 vezes/dia	Azopt®, Combigan®*
Dorzolamida	2%	1 gota, 2 a 3 vezes/dia	Cosopt®,* Trusopt®
Bloqueadores beta-adrenérgicos			
Betaxolol	Colírio a 0,25% e 0,5%	1 gota, 2 a 3 vezes/dia	Betoptic®, Betoptic S®, Presmin®
Timolol	Gel a 0,1%, colírio a 0,25% e 0,5%	1 gota, 2 a 3 vezes/dia	Nyolol gel®, Glaucotrat®, Timoptol®, Glautimol®
Análogos da prostaglandina			
Bimatoprosta	Colírio a 0,01% e 0,03%	1 gota, 1 vez/dia	Ganfort®,* Lumigan®
Latanoprosta	Colírio a 0,005%	1 gota, 1 a 3 vezes/dia	Xalatan®, Xalacon®*
Travoprosta	Colírio a 0,004%	1 gota, 1 a 3 vezes/dia	Travatan®
Unoprostona	Colírio a 0,12%	1 gota, 2 vezes/dia	Rescula®
Agentes hiperosmóticos			
Glicerol	Solução a 50%	1,4 g/kg, VO	
Manitol	Solução a 20%	1 a 2 g/kg, IV, 15 a 20 min	
Agente colinérgico			
Pilocarpina	Colírio a 1%, 2% e 4%	1 gota/h (agudo), 3 a 4 vezes/dia	Pilocarpina®, Pilocan®, Isopto Carpine®
Agente neuroprotetor			
Anlodipino	Comprimido de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg	2,5 mg/cão ou 0,1 mg/kg, 1 vez/dia, VO	Nicord®, Norvasc®

IV: via intravenosa; VO: via oral. *Associação com timolol 0,5%.

Os corticosteroides são capazes de reduzir infiltração de células inflamatórias, exsudação, permeabilidade vascular e neovascularização por inibirem a síntese do ácido araquidônico (para detalhes, veja *Capítulo 21*).

Estes medicamentos, que são empregados por via tópica ou sistêmica, retardam a cicatrização, potencializam o risco de infecção e aumentam a atividade da colagenase e por essas razões são

contraindicados em pacientes com ceratites ulcerativas contaminadas ou complicadas. É importante salientar que, principalmente nos equinos, tratamento prolongado com anti-inflamatório esteroidal predispõe à ceratite fúngica, por interferir na imunidade local.

Formação de catarata decorrente do uso de corticosteroides, como acontece com o ser humano, não está bem documentado nos pequenos animais. Em gatos, conseguiu-se produzir experimentalmente a catarata, após administração tópica de dexametasona ou prednisolona. Já o aumento da pressão intraocular foi observado em gatos saudáveis e em Beagle com glaucoma primário de ângulo aberto medicados topicamente com dexametasona e prednisolona.

Encontram-se disponíveis para aplicação de corticosteroides tópicos oftálmicos: dexametasona, prednisolona, betametasona, fluormetolona, hidrocortisona, rimexolona e loteprednol.

A escolha do corticosteroide adequado para tratamento oftalmológico depende tanto da sua potência, como da capacidade de penetração corneana. As formulações em acetato e álcool têm melhor penetração no epitélio íntegro, pois têm solubilidade bifásica; os fosfatos penetram melhor no epitélio lesado. Após uso prolongado, a dose deve ser reduzida gradualmente, e nunca se deve fazer a interrupção do tratamento de forma abrupta.

A prednisolona é um efetivo anti-inflamatório no tratamento tanto de afecções intraoculares como extraoculares. Pode ser formulado para uso tópico oftálmico como acetato (suspensão) ou fosfato (solução) na concentração de 0,12 a 1% e associado a vários antimicrobianos.

O acetato de prednisolona é o mais potente e o que tem maior penetração intraocular, mesmo em animais que apresentam epitélio corneano íntegro, sendo eficaz no controle da inflamação; a hidrocortisona é a menos potente e a que apresenta pior penetração intraocular. A dexametasona e a betametasona têm potência semelhante, sendo esta inferior à da prednisolona.

O acetato de prednisolona é amplamente indicado para animais submetidos à excisão cirúrgica de catarata. Estudo comparativo realizado em cães submetidos à facoemulsificação que foram tratados na véspera ou 7 dias antes da cirurgia comprovou que o tratamento prévio de 1 semana com acetato de prednisolona a 1% resultou em aumento da pressão intraocular e não diminuiu a inflamação pós-cirúrgica, sugerindo que os cães sejam pré-medicados próximo à cirurgia.

A dexametasona está disponível comercialmente na forma de suspensão de fosfato dissódico a 0,1% associado ou não a antimicrobianos na forma de suspensão ou pomada, porém tem menor penetração ocular em córneas íntegras, quando comparada com a prednisolona.

A hidrocortisona não tem boa penetração ocular e deve ser indicada para tratamento de doenças de superfície ocular.

Outro anti-inflamatório esteroidal utilizado topicamente é a fluormetolona que, por ter menor potência anti-inflamatória quando comparada com prednisolona e dexametasona, é indicada para inflamações de baixa gravidade.

Existem vários anti-inflamatórios esteroidais empregados sistemicamente, quer por via oral ou injetável, com tempo de duração variável (curta, média e longa duração). A hidrocortisona é o que tem menor tempo de ação. De ação intermediária, têm-se prednisona, prednisolona, metilprednisolona e triancinolona. Com longo tempo de duração têm-se flumetasona, dexametasona e betametasona.

Os Quadros 57.5 e 57.6 apresentam os principais agentes anti-inflamatórios esteroidais de uso tópico e oral, respectivamente, empregados em Oftalmologia.

Anti-inflamatórios não esteroidais

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são indicados pela capacidade que têm de inibirem as prostaglandinas, que são os principais mediadores de inflamação intraocular, pois inibem a atividade da enzima ciclo-oxigenase. Ao contrário dos corticosteroides, esses medicamentos não agem na fosfolipase A e nem na lipo-oxigenase, que geram os leucotrienos, os quais estão envolvidos na resposta inflamatória (para detalhes, veja *Capítulo 20*).

QUADRO 57.5 Agentes anti-inflamatórios esteroidais de uso tópico em Oftalmologia.

Princípio ativo	Concentração	Dose	Especialidades farmacêuticas
Betametasona	Solução oto/oftálmica a 0,1%	1 gota, 3 a 4 vezes/dia (se necessário, a dose pode ser aumentada para até 1 gota a cada h)	Garasone®,* Gentacort®*
Dexametasona	Colírio e pomada oftálmica a 0,05% e 0,1%	1 gota, 3 a 6 vezes/dia	Dexaminor®, Maxidex®, Minidex®
Fluometolona	Colírio a 0,10% e 0,25%	1 gota, 2 a 4 vezes/dia (se necessário, a dose pode ser aumentada para até 1 gota a cada h)**	Florate®, Flumex®, Flutinol®
Hidrocortisona	Pomada oftálmica a 1%	Aplicar 3 a 4 vezes/dia	Keravit®*
Loteprednol	Colírio a 0,2% e 0,5%	1 gota, 4 vezes/dia (se necessário, a dose pode ser aumentada para até 1 gota a cada h)	Alrex®, Loteprol®
Prednisolona	Colírio a 0,12% e 1%	1 gota 2 a 4 vezes/dia**	Pred Fort®, Predmild®, Oftpred®, Ster®
Rimexolona	Colírio a 1%	1 gota, 4 vezes/dia (se necessário, a dose pode ser aumentada para até 1 gota a cada h)	Vexol®

*Associação com gentamicina. **Tratamento não deve ser interrompido abruptamente, devendo-se reduzir a dose gradualmente.

QUADRO 57.6 Agentes anti-inflamatórios esteroidais orais empregados em Oftalmologia.

Princípio ativo	Concentração	Dose	Especialidades farmacêuticas
Betametasona	Comprimido de 0,5 mg e 2 mg		Celestone®
Dexametasona	Comprimido de 0,5 mg, 0,75 mg e 4 mg	0,1 a 0,2 mg/kg, 1 vez/dia	Decadron®
Prednisolona (metabólito ativo da prednisona)	Comprimido de 5 mg	2 a 3 mg/kg, 1 vez/dia ou em dias alternados, em doses decrescentes	Deltacortril®*
Prednisona	Comprimido de 5 mg e 20 mg	2 mg/kg, 2 vezes/dia (imunossupressão); ou 0,5 a 1 mg/kg em manhãs alternadas (uso prolongado)	Meticorten®
Triancinolona	Tablete de 4 mg e 8 mg		Ledercort®*

*Não disponível no Brasil.

O uso tópico dos AINEs na Oftalmologia tem como objetivos principais manter a dilatação pupilar durante a cirurgia de catarata, controlar a inflamação pós-operatória da facectomia e tratar doenças inflamatórias leves do segmento anterior. Como efeito colateral, eles apresentam um risco potencial de elevação da pressão intraocular no pós-operatório.

A maioria dos oftalmologistas veterinários receitam AINEs sistêmicos para tratar uveíte, quando o tratamento com corticosteroide é contraindicado, em razão de o paciente ser diabético, quadro infeccioso ou antes da cirurgia de catarata, almejando a manutenção da midríase.

Os AINEs administrados topicamente são: diclofenaco de sódio, cetorolaco de trometamina, flurbiprofeno, bronfenaco, indometacina, pranoprofeno e nepafenaco.

Diclofenaco e flurbiprofeno têm efeitos clínicos semelhantes. Uma das indicações do diclofenaco é para combater a inflamação no pós-operatório de facectomia. O flurbiprofeno é indicado para a inibir a miose transoperatória e é o AINE com menor potencial de aumento da pressão intraocular. Como efeito colateral, esse medicamento pode causar redução da cicatrização estromal.

Nepafenaco e bronfenaco, ambos medicamentos mais recentes, são mais potentes que os anteriores. Estudos revelam que a ação do bronfenaco é semelhante à do acetato de prednisolona em cães. Podem ser utilizados 3 a 4 vezes/dia e administrados conjuntamente com anti-inflamatórios esteroidais.

Nepafenaco e diclofenaco foram mais eficazes que o pranoprofeno no controle da produção de prostaglandina E_2 em estudo experimental realizado em cães com uveíte induzida.

Cetorolaco de trometamina (0,4%), administrado 4 vezes/dia, resultou em níveis adequados na câmara anterior, objetivando controlar a inflamação e a dor, mostrando superioridade ao comparar com o bronfenaco (0,09%) em estudo em seres humanos.

Indometacina, menos utilizada atualmente, tem como objetivo inibir a miose intraoperatória e controlar inflamação em cirurgias de catarata.

Estudo realizado em coelhos submetidos à facoemulsificação comprovou que o nepafenaco controlou a inflamação de maneira eficiente, pois inibiu aumento dos níveis da prostaglandina E_2, manteve níveis satisfatórios de ácido ascórbico e controlou adequadamente a pressão intraocular, além de não provocar efeitos colaterais, tendo efeito semelhante à dexametasona na inibição dos sinais de inflamação.

Os anti-inflamatórios mais utilizados na terapia sistêmica em Medicina Veterinária são: flunixino meglumina, cetoprofeno, carprofeno, meloxicam, tepoxalina e firocoxibe; podem ser associados ou não à terapia tópica e aos corticosteroides. A associação sistêmica é recomendada em casos de iridociclites graves. Os efeitos colaterais devem ser considerados principalmente quanto à predisposição individual às ulcerações gastrintestinais. Além disso, seu uso é contraindicado em animais com função renal prejudicada e distúrbios de coagulação.

A flunixino meglumina tem se mostrado efetiva no controle da inflamação ocular, na inibição da neovascularização corneana, no controle da uveíte secundária ou não a procedimento cirúrgico, na manutenção da pressão intraocular, bem como na redução da concentração de prostaglandinas no humor aquoso.

O firocoxibe é um novo AINE potente desenvolvido especificamente para uso veterinário; tem entre 350 e 430 vezes maior seletividade para a ciclo-oxigenase 2 (COX-2) em ensaio *in vitro* no sangue total canino.

A tepoxalina inibe a ciclo-oxigenase e a 5-lipo-oxigenase; estudos pré-clínicos mostraram que é um medicamento com alta segurança gastrintestinal.

Estudo comparativo entre três AINEs administrados sistemicamente, realizado em cães submetidos à facoemulsificação, concluiu que carprofeno e tepoxalina foram mais eficazes que o meloxicam.

O cetoprofeno é um dos AINEs mais potentes para o controle da dor, atuando rapidamente na analgesia e redução de edema, sendo considerado cem vezes superior à fenilbutazona ou ao ácido acetilsalicílico. Possui ação condroprotetora, já que a maioria dos anti-inflamatórios diminui a síntese de proteoglicanos e acelera a destruição das cartilagens articulares (para detalhes, veja o *Capítulo 20*). Também é efetivo na dor pós-operatória nos animais, sendo bem tolerado pelos mesmos quando administrado na dose recomendada. O cetoprofeno pode ser empregado no tratamento da inflamação, dor, febre e dor pós-operatória, sendo seguro e efetivo para cães e gatos.

No que concerne aos AINEs seletivos para COX-2 em Oftalmologia Veterinária, relatou-se a eficácia do carprofeno em reduzir a inflamação intraocular na ordem de 68%, quando empregado pela via oral, em uveítes experimentalmente induzidas pela pilocarpina em cães. Estudo recente comprovou a eficácia do medicamento em diminuir os níveis de prostaglandina E no humor aquoso de cães submetidos a paracentese experimental. A concentração de proteínas do humor aquoso, contudo, não tendeu a se alterar. Pesquisas, através das quais se avaliou a integridade da barreira hematoaquosa em cães submetidos à paracentese experimental, tratados com carprofeno pela via oral, ratificaram esses achados. Cães diabéticos com frequência desenvolvem catarata mesmo quando o controle glicêmico é instituído; neles, o uso de anti-inflamatórios esteroidais é desaconselhável por seus reconhecidos efeitos colaterais, obrigando à utilização de medicamentos não esteroidais.

Vários estudos demonstraram aumento da eficácia ao tratar animais facectomizados com associação de corticosteroide e AINEs.

Os Quadros 57.7 e 57.8 apresentam os principais AINEs de uso tópico e oral, respectivamente, empregados em Oftalmologia.

Colírios anestésicos

A administração tópica de colírios anestésicos é em geral utilizada para facilitar o diagnóstico durante o exame clínico, como tonometria, citologia da córnea e conjuntiva, e também no auxílio terapêutico como remoção de corpo estranho e injeção intracameral.

O anestésico tópico à base de proparacaína a 0,5% (Anestalcon®) é o mais utilizado na Oftalmologia Veterinária pelo seu baixo índice de efeitos adversos. A eficácia desta medicação já foi estudada na administração de única gota e de múltiplas gotas. O tempo de anestesia tópica com proparacaína a 0,5% é de 45 min com ação máxima em 10 a 15 min, podendo ser prolongado na administração de múltiplas gotas, no protocolo de uma gota após um minuto da primeira com intervalo de 1 min entre elas.

A ação dos colírios anestésicos em tornar a córnea e conjuntiva insensível ocorre por meio do controle da geração e propagação de potenciais de ação dos nervos sensoriais localizados na córnea e no epitélio conjuntival pela mediação da voltagem dos canais de cálcio e sódio dos axônios, os quais resultam no bloqueio transiente do influxo de sódio. Os anestésicos locais consistem em um anel aromático (lipofílico) e um grupo amino (hidrofílico) ligados por éster ou amido. Na Oftalmologia as preparações amido são usadas com anestésico local, na forma injetável, como a lidocaína e bupivacaína, e as éster são usadas como anestésico tópico, na forma de colírio, como a própria proparacaína a 0,5%.

Outros anestésicos tópicos, benoxinato (ou oxibuprocaína) e tetracaína, também já foram estudados e mostraram eficácia semelhante à da proparacaína. A ação anestésica de uma gota destes colírios (oxibuprocaína a 0,4% e tetracaína a 1%) inicia-se após 1 min da sua aplicação e se mantém por 15 a 50 min, porém há relato de efeito adverso no uso da tetracaína (formulação comercial tetracaína a 1% com fenilefrina a 0,1%), em que cães apresentaram quemose bilateral.

Midriáticos e cicloplégicos

Os midriáticos são medicamentos que direta ou indiretamente dilatam a pupila e se, além disso, paralisam o músculo ciliar, inibindo a acomodação visual, são chamados de cicloplégicos.

A ação desses medicamentos pode ocorrer por atuação como antagonista colinérgico ou agonista adrenérgico. São amplamente utilizados na Oftalmologia para fins de diagnóstico e auxílio no tratamento de algumas oftalmopatias. São exemplos de antagonistas colinérgicos (medicamentos parassimpatolíticos) a tropicamida, a atropina e o cloridrato de ciclopentolato; são capazes de causar midríase e cicloplegia, devido ao bloqueio do estímulo para o esfíncter da íris e do músculo ciliar. A fenilefrina e a epinefrina são agentes adrenérgicos (medicamentos simpatomiméticos), que estimulam a contração do músculo dilatador da íris, resultando em apenas midríase.

QUADRO 57.7 Agentes anti-inflamatórios não esteroidais de uso tópico em Oftalmologia.

Princípio ativo	Concentração	Dose	Especialidades farmacêuticas
Bronfenaco	Colírio a 0,09%		Bromfenac®
Diclofenaco sódico	Colírio a 0,1%, pomada oftálmica	1 gota, 2 a 5 vezes/dia	Diclogenon®, Still®, Voltaren®, Maxilerg®
Flurbiprofeno	Colírio a 0,03%	1 gota, 2 a 4 vezes/dia	Ocufen®
Indometacina	Colírio a 1%	1 gota, 4 vezes/dia	Indocid®

Nepafenaco	Colírio a 0,10%	1 gota 3 vezes/dia	Nevanac®
Trometamina, cetorolaco de	Colírio a 0,4% e 0,5%	1 gota, 4 vezes/dia	Acular®, Cetrolac®

QUADRO 57.8 Agentes anti-inflamatórios não esteroidais orais empregados em Oftalmologia.

Princípio ativo	Concentração	Dose	Especialidades farmacêuticas
Carprofeno	Comprimido de 25, 75 e 100 mg	2,2 mg/kg, 2 vezes/dia, ou 4,4 mg/kg, 1 vez/dia	Carproflan®, Rimadyl®
Cetoprofeno	Compromido de 5, 10, 20, 50, 100 e 200 mg	1 mg/kg, 1 vez/dia, 3 a 5 dias	Profenid®, Ketofen®, Ketoflex®
Firocoxibe	Comprimido de 57 e 227 mg	5 mg/kg, 1 vez/dia	Previcox®
Flunixino meglumina	Comprimido de 5, 10 e 20 mg; injetável	0,25 a 0,4 mg/kg, 2 a 4 vezes/dia, 3 a 5 dias	Banamine®
Meloxicam	Comprimido de 1, 2, 6, 7,5 e 15 mg	0,1 a 0,2 mg/kg, 1 vez/dia	Maxican®, Meloxivet®
Tepoxalina	Pastilha de 50, 100 e 200 mg	10 mg/kg, 1 vez/dia	Zubrin®

Nos animais domésticos o efeito da cicloplegia é utilizado principalmente para diminuir a dor ocular resultante do espasmo do corpo ciliar induzido por ceratites ulcerativas ou uveítes. O efeito midriático destas medicações é utilizado principalmente para fins de diagnóstico, tratamento pré-cirúrgico para cirurgia intraocular, como facectomia, tratamento de uveíte e prevenção de sinequias.

A escolha do midriático e cicloplégico depende de cada caso, principalmente pelas diferentes características farmacodinâmicas e efeitos secundários das medicações. Quando comparados, a tropicamida de uso tópico é menos potente, tem rápido início de ação e duração mais curta do que a atropina ou cloridrato de ciclopentolato. A tropicamida, devido à sua duração relativamente curta (induz midríase em 30 min e pode durar por até 12 h) e seu efeito cicloplégico leve, é usada principalmente para avaliação de fundo de olho e tratamento pré-cirúrgico, mas raramente para controle da dor.

A atropina e o cloridrato de ciclopentolato são em geral empregados no tratamento da dor. Estes medicamentos induzem midríase em 1 h e 45 min, com duração de 96 a 120 h e 60 h, respectivamente.

Os efeitos secundários mais relacionados aos midriáticos/cicloplégicos são o aumento da pressão intraocular e a diminuição da produção de lágrima.

Estudos em felinos não mostraram nenhuma alteração relacionada ao aumento da pressão intraocular ou manifestações sistêmicas com o uso de tropicamida a 0,5%. Já com aplicação tópica de atropina a 1%, ciclopentolato a 1% e tropicamida a 0,5% produziram aumento da pressão intraocular. Este aumento pode ou não ter significado clínico, porém é importante fazer o controle deste aumento em casos individuais após a administração do midriático, particularmente, a atropina.

O uso tópico de tropicamida a 0,5%, em vez de tropicamida a 10%, é recomendado em gatos, porém a associação de uma medicação para produção de lágrima antes da administração da tropicamida é igualmente indicada, independentemente da sua concentração, uma vez que a produção de lágrima pode ser comprometida. Já em cães, não se observou alteração na produção lacrimal com o uso desta medicação.

A fenilefrina induz uma boa midríase, além da vasoconstrição conjuntival. Existe no mercado nas concentrações de 2,5% e 10%; para que se obtenha um tempo maior de ação, vale associá-la a um parassimpatolítico.

A epinefrina pode ser empregada pela via intraocular para obter midríase durante procedimento cirúrgico, ou para conter hemorragia intraocular ou extraocular, pois apresenta efeito vasoconstritor.

Corantes

Diversos corantes são usados na Oftalmologia objetivando-se, principalmente, o diagnóstico de afecções dos segmentos anterior e posterior do olho. Auxiliam na identificação de células e outros componentes teciduais, sendo também utilizados em procedimentos operatórios, como em facetomias e cirurgias vitreorretinianas.

Dentre os diversos produtos disponíveis, os corantes fluoresceína, rosa bengala e verde de lissamina são os de uso mais rotineiro na avaliação da superfície ocular; azul de toluidina pode ser útil na investigação de neoplasias de células escamosas e lesões pré-neoplásicas. Para avaliação do segmento posterior e procedimentos cirúrgicos, azul de tripano e indocianina verde são os mais empregados.

Os corantes podem ser classificados de acordo com características, como pH, solubilidade, origem e capacidade de coloração, relacionadas a sua estrutura química. Fluoresceína e rosa bengala são corantes fluorescentes derivados de xantenos; já o verde de lissamina, não fluorescente, origina-se de metano.

A fluoresceína é comercializada sob a forma de colírio com concentrações de 1 a 2%, tiras impregnadas e solução injetável a 10 ou 20%. A apresentação na forma de colírio pode sofrer contaminação por microrganismos como *Pseudomonas aeruginosa* e calicivírus felino. As tiras originalmente apresentam coloração alaranjada, tornando-se verde fluorescente em pH alcalino, como o da lágrima e solução fisiológica; em pH ácido, permanece alaranjada ou se torna amarelada.

A fluoresceína apresenta indicação de uso variado em Oftalmologia, incluindo-se avaliação da superfície ocular, principalmente da córnea; estabilidade do filme lacrimal; patência do ducto nasolacrimal e vascularização da retina e coroide.

Na avaliação da superfície ocular, a utilização da fluoresceína permite detectar abrasões e ulcerações na córnea, sua principal indicação, bem como lesões no epitélio conjuntival, em casos de ceratoconjuntivite seca, sendo bem tolerada pelos pacientes. O corante também é usado para determinar o tempo de quebra da lágrima, indicativo da estabilidade e qualidade do filme lacrimal.

A fluoresceína é útil na determinação de perfurações da córnea, mediante constatação de extravasamento de humor aquoso pela lesão (teste de Seidel). Para melhor visualização do fluxo de humor aquoso, bem como de áreas coradas e pontos de ruptura do filme lacrimal, recomenda-se o uso de luz azul e equipamentos para magnificação. A instilação do corante na superfície ocular é indicada, ainda, para verificar a patência do ducto nasolacrimal, no teste de Jones.

A análise dos vasos da retina e coroide, no exame denominado angiografia, consiste em mais uma indicação da fluoresceína, a qual é utilizada sob a forma injetável, por via intravenosa. Outro corante, a indocianina verde, também permite a realização desse exame.

O corante rosa bengala é um derivado da fluoresceína, sendo empregado na detecção de diversas oftalmopatias, como ceratoconjuntivite seca, ceratomicoses e ceratites herpética e puntata. O produto é comercializado sob a forma de solução a 1% ou tiras. Sua aplicação causa irritação na superfície ocular e desconforto, sendo, ainda, tóxico para as células epiteliais.

A coloração com rosa bengala evidencia células epiteliais desvitalizadas, degeneradas e filamentos de muco, bem como células sadias não recobertas pelo filme lacrimal. A intensidade de tingimento e também a toxicidade são dose-dependentes.

O padrão de coloração obtido com o uso da solução de verde de lissamina assemelha-se ao do rosa bengala, especialmente na ceratoconjuntivite seca, diferindo quanto a sua incapacidade de corar células sadias. Como vantagem, ressalta-se ausência de irritação e desconforto com sua instilação. O corante é comercializado sob a forma de tiras ou colírio a 1%.

Corantes como azul de tripano, azul de bromofenol, azul brilhante e indocianina verde são usados com o intuito de corar e, assim, facilitar a identificação de tecidos e estruturas em cirurgias intraoculares. Nas facectomias, o azul de tripano é o agente mais utilizado com o objetivo de corar a cápsula anterior do cristalino, previamente à capsulorrexe. Em cirurgias vitreorretinianas, os corantes podem impregnar a hialoide posterior, a membrana limitante interna da retina e membranas epirretinianas.

BIBLIOGRAFIA

Abrams, K.L. Medical and surgical management of the glaucoma patient. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 16, n. 1, p. 71-76. Disponível em <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096286701800670>.

Acton, A.E.; Beale, A.B.; Gilger, B.C.; Stoskopf, M.K. Sustained release cyclosporine therapy for bilateral keratoconjunctivitis sicca in a red wolf (canis rufus). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, v. 37, n. 4, p. 562-564, 2006. Disponível em <http://www.bio-one.org/doi/abs/10.1638/06-021.1>.

American College of Veterinary Ophthalmologists. Abstracts: 45th Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists, Ft Worth, TX October 8 to 11, 2014. *Veterinary Ophthalmology*, v. 17, n. 6, p. E31–E49, 2014. Disponível em <http://doi.wiley.com/10.1111/vop.12214>.

Andrade, A.L.; Stringhini, G.; Bonello, F.L. *et al*. Microbiota conjuntival de cães sadios da cidade de Araçatuba (SP). *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 65, n. 3, 2002. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492002000300008>.

Atul Kumar, M.B.T. Use of dyes in ophthalmology. *Journal of Clinical Ophthalmology and Research*, v. 1, n. 1, p. 55-58, 2013.

Badaro, E.; Novais, E.A.; Penha, F.M.; Maia, M.; Farah, M.E.; Rodrigues, E.B. Vital dyes in ophthalmology: a chemical perspective. Current Eye Research, v. 39, n. 7, p. 649-658, 2014. Disponível em <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02713683.2013.865759>.

Barachetti, L.; Rampazzo, A.; Mortellaro, C.M.; Scevola, S.; Gilger, B.C. Use of episcleral cyclosporine implants in dogs with keratoconjunctivitis sicca: pilot study. *Veterinary Ophthalmology*, v. 18, n. 3, p. 234-241, 2015. Disponível em <http://doi.wiley.com/10.1111/vop.12173>.

Barros, L.F.M. Estudo comparativo entre nepafenaco 0,1% e dexametasona 0,1% no tratamento da inflamação pós facoemulsificação experimental em coelhos nova zelândia (oryctolagus cuniculus). 2011.

Berdoulay, A.; English, R.V.; Nadelstein, B. Effect of topical 0.02% tacrolimus aqueous suspension on tear production in dogs with keratoconjunctivitis sicca. *Veterinary Ophthalmology*, v. 8, n. 4, p. 225-232, 2005. Disponível em <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1463-5224.2005.00390.x>.

Binder, D. R.; Herring, I. P. Duration of corneal anesthesia following topical administration of 0.5% proparacaine hydrochloride solution in clinically normal cats. *American Journal of Veterinary Research*, v. 67, n. 10, p. 1780-1782, 2006. Disponível em <http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/ajvr.67.10.1780>.

Bolard, J. How do the polyene macrolide antibiotics affect the celular membrane properties? *Biochim Biophys Acta*, v. 864, p. 257-304, 1986.

Bron, A.J.; Argueso, P.; Irkec, M.; Bright, F.V. Clinical staining of the ocular surface: Mechanisms and interpretations. *Progress in Retinal and Eye Research*, v. 44, p. 36-61, 2015. Disponível em <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350946214000639>.

Bron, A.J.; Daubas, P.; Siou-Mermet, R.; Trinquand, C. Comparison of the efficacy and safety of two eye gels in the treatment of dry eyes: lacrinorm and viscotears. *Eye*, v. 12, n. 5, p. 839-847, 1998. Disponível em <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/eye.1998.215>.

Brookshire, H.L.; English, R.V.; Nadelstein, B.; Weigt, A.K.; Gift, B.W.; Gilger, B.C. Efficacy of COX-2 inhibitors in controlling inflammation and capsular opacification after phacoemulsification cataract removal. *Veterinary Ophthalmology*, v. 18, n. 3, p. 175-185, 2015. Disponível em <http://doi.wiley.com/10.1111/vop.12159>.

Chalam, K.; Murthy, R.K.; Agarwal, S.; Gupta, S.K.; Grover, S. Comparative efficacy of topical tetraVisc versus lidocaine gel in cataract surgery. *BMC Ophthalmology*, v. 9, n. 1, p. 7, 2009. Disponível em <http://www.biomedcentral.com/1471-2415/9/7>.

Champagne, E.S. Ocular pharmacology. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 16, n. 1, p. 13-16, 2001. Disponível em <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096286701800608>.

Clode, A. Clinical pharmacology and therapeutics. In: Gelatt, K.N.;, Gilger, C.G., K.T. (Ed.). *Veterinary ophthalmology*. 5. ed. Iowa: John Wiley & Sons Inc.; 2013. p. 423-434.

Cunha-Vaz, J.; Bernardes, R.; Lobo, C. Blood-retinal barrier. *European Journal of Ophthalmology*, v. 21, n. Suppl. 6, p. 3-9, 2011. Disponível em <http://www.eur-j-ophthalmol.com/Navigator.action?cmd=navigate&urlkey=Abstract&t=EJO&UidArticle=F876601B-EE13-4443-890D-27B0C25BC742>.

Davies, N.M. Biopharmaceutical considerations in topical ocular drug delivery. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, v. 27, n. 7, p. 558-562, 2000. Disponível em <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1440-1681.2000.03288.x>.

Douet, J.Y.; Michel, J.; Regnier, A. Degree and duration of corneal anesthesia after topical application of 0.4% oxybuprocaine hydrochloride ophthalmic solution in ophthalmically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v. 74, n. 10, p.

1321-1326, out. 2013. Disponível em <http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/ajvr.74.10.1321>.

Efron, N. Putting vital stains in context. *Clinical and Experimental Optometry*, v. 96, n. 4, p. 400-421, 2013. Disponível em <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1444-0938.2012.00802.x>.

Elshaer, A.; Ghatora, B.; Mustafa, S.; Alany, R.G. Contact lenses as drug reservoirs & delivery systems: the successes & challenges. *Therapeutic Delivery*, v. 5, n. 10, p. 1085-1100, out. 2014. Disponível em <http://www.future-science.com/doi/abs/10.4155/tde.14.73>.

Featherstone, H.J.; Heinrich, C.L. Ophthalmic examination and diagnostics. Part 1 – The eye examination and diagnostic procedures. In: Gelatt, K.N. *et al*. (Ed.). *Veterinary ophthalmology*. 5. ed. Ames: Wiley-Blackwell; 2013. p. 533-613.

Fialho, S.L.; Cunha Júnior, AS. Sistemas de transporte de drogas para o segmento posterior do olho: bases fundamentais e aplicações. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 70, n. 1, p. 173-179, 2007. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492007000100034&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>.

Finamor, L.P.; Junior, F.F.; Mucioli, C. Corticoideterapia e uveítes. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 65, p. 483-486, 2002.

Fink, M.K.; Giuliano, E.A.; Tandon, A.; Mohan, R.R. Therapeutic potential of pirfenidone for treating equine corneal scarring. *Veterinary Ophthalmology*, v. 18, n. 3, p. 242-250, 2015. Disponível em <http://doi.wiley.com/10.1111/vop.12194>.

Freddo, T.F. A contemporary concept of the blood–aqueous barrier. *Progress in Retinal and Eye Research*, v. 32, p. 181-195, 2013. Disponível em <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350946212000742>.

Fusco, S.; Ullrich, F.; Pokki, J.; Chatzipirpiridis, G.; Özkale, B.; Sivaraman, K.M *et al*. Microrobots: a new era in ocular drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, v. 11, n. 11, p. 1815-1826, 2014. Disponível em <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425247.2014.938633>.

Gao, J. *et al*. The role of apoptosis in the pathogenesis of canine keratoconjunctivitis sicca: the effect of topical Cyclosporin A therapy. *Cornea*, v. 17, p. 654-663, 1998.

Gaudana, R.; Ananthula, H.K.; Parenky, A.; Mitra, A.K. Ocular drug delivery. *The AAPS Journal*, v. 12, n. 3, p. 348-360, 2010. Disponível em <http://www.springerlink.com/index/10.1208/s12248-010a9183-3>.

Gelatt, K.N.; Gilger, B.C.; Kern, T.J. *Veterinary ophthalmology*. 5. ed. [s.l.] Wiley- Blackwell; 2013.

Gelatt, K.; Mackay, E. Effect of different dose schedules of latanoprosta on intraocular pressure and pupil size in the glaucomatous Beagle. *Veterinary Ophthalmology*, v. 4, n. 4, p. 283-288, 2001.

Gilger, B.C.; Wilkie, D.A.; Clode, A.B.; Mcmullen, R.J.; Utter, M.E.; Komaromy, A.M. *et al*. Long-term outcome after implantation of a suprachoroidal cyclosporine drug delivery device in horses with recurrent uveitis. *Veterinary Ophthalmology*, v. 13, n. 5, p. 294-300, 2010. Disponível em <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1463-5224.2010.00807.x>.

Gilger, B.C.; Allen, J.B. Cyclosporine A in veterinary ophthalmology. *Veterinary Ophthalmology*, v. 1, n. 4, p. 181-187, 1998. Disponível em <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1463-5224.1998.00039.x>.

Gilmour, M.A.; Lehenbauer, T.W. Comparison of tepoxalin, carprofen, and meloxicam for reducing intraocular inflammation in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v. 70, n. 7, p. 902-907, 2009. Disponível em <http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/ajvr.70.7.902>.

Giuliano, E. A. Diseases and surgery of the canine lacrimal secretory system. In: Gelatt, K. N. *et al*. (Ed.). *Veterinary ophthalmology*. 5. ed. Ames: Wiley-Blackwell; 2013. p. 912-944.

Gould, D. Feline herpesvirus-1. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, v. 13, n. 5, p. 333-346, 2011. Disponível em <http://jfm.sagepub.com/lookup/doi/10.1016/j.jfms.2011.03.010>.

Grahn, B.H.; Storey, E.S. Lacrimostimulants and lacrimomimetics. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 34, n. 3, p. 739-753, 2004. Disponível em <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195561603001876>.

Greenberg, S.; Plummer, C.; Maisenbacher, H.; Friary, J.; Berg, A. The effect of topical ophthalmic 1% atropine on heart rate and rhythm in normal dogs. *Veterinary Ophthalmology*, v. 18, n. 2, p. 105-108, 2015. Disponível em <http://doi.wiley.com/10.1111/vop.12125>.

Hendrix, D.V.H.; Adkins, E.A.; Ward, D.A.; Stuffle, J.; Skorobohach, B. An investigation comparing the efficacy of topical ocular application of tacrolimus and cyclosporine in dogs. *Veterinary Medicine International*, v. 2011, p. 1-5, 2011. Disponível em <http://www.hindawi.com/journals/vmi/2011/487592/>.

Herring, I.P. Foundations of clinical ophthalmology. Part 4: mydriatics, cycloplegics, anesthetics, tear substitutes and stimulators. In: Gelatt, K.N. *et al*. (Ed.). *Veterinary Ophthalmology*. 5. ed. Ames: Wiley-Blackwell; 2013. p. 423-434.

Jayson, S.; Guzman, D.S.M.; Petritz, O.; Freeman, K.; Maggs, D.J. Medical management of acute ocular hypertension in a western screech owl (Megascops kennicottii). *Journal of Avian Medicine and Surgery*, v. 28, n. 1, p. 38-44, 2014.

Disponível em <http://www.bio-one.org/doi/abs/10.1647/2012-079>.

Kang-Mieler, J.J.; Osswald, C.R.; Mieler, W.F. Advances in -ocular drug delivery: emphasis on the posterior segment. *Expert Opinion on Drug Delivery*, v. 11, n. 10, p. 1647-1660, 2014. Disponível em <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425247.2014.935338>.

Kaswan, R.L. *et al*. Ciclosporina oftálmica: imunologia e investigações clínicas. *A Hora Veterinária*, v. 17, n. 98, p. 15-18, 1997.

Kim, Y.C.; Chiang, B.; Wu, X.; Prausnitz, M.R. Ocular delivery of macromolecules. *Journal of Controlled Release*, v. 190, p. 172-181, 2014. Disponível em <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365914004520>.

Kymionis, G. Treatment of chronic dry eye: focus on cyclosporine. *Clinical Ophthalmology*, v. 2, n. 4, p. 829-836, 2008. Disponível em <http://www.dovepress.com/treatment-of-chronic-dry-eye-focus-on-cyclosporine-peer-reviewed-article-OPTH>.

Lin, H.; Yiu, S.C. Dry eye disease: a review of diagnostic approaches and treatments. *Saudi Journal of Ophthalmology*, v. 28, n. 3, p. 173-181, 2014. Disponível em <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S131945341400068X>.

Margadant, D.L.; Kirkby, K.; Andrew, S.E.; Gelatt, K.N. Effect of topical tropicamide on tear production as measured by Schirmer's tear test in normal dogs and cats. *Veterinary Ophthalmology*, v. 6, n. 4, p. 315-320, 2003. Disponível em <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1463-5224.2003.00313.x>.

Mas´lanka, T. A review of the pharmacology of carbonic anhydrase inhibitors for the treatment of glaucoma in dogs and cats. *The Veterinary Journal*, v. 203, n. 3, p. 278-284, 2015a. Disponível em <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090023314005139>.

Mas´lanka, T. Autonomic drugs in the treatment of canine and feline glaucoma – part I: Medications that lower intraocular pressure by increasing the outflow of aqueous humour. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, v. 17, n. 4, 2014. Disponível em <http://www.degruyter.com/view/j/pjvs.2014.17.issue-4/pjvs-2014-0110/pjvs-2014-0110.xml>.

Mas´lanka, T. Pharmacology of topical prostaglandin F 2 analogs and their place in the treatment of glaucoma in small animals. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 38, n. 2, p. 105-112, 2015b. Disponível em <http://doi.wiley.com/10.1111/jvp.12161>.

Mello Filho, P.A.A.; Maia, M.; Rodrigues, E.B.; Farah, M.E. Farmacologia ocular aplicada no tratamento de doenças do vítreo, retina e coroide. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 73, n. 3, p. 294-299, 2010. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-274920-10000300018&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>.

Miller, P. Lacrimal system. In: Maggs, D. *et al*. (Ed.). Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology. 5. ed. Saint Louis: Elsevier Saunders; 2013. p. 157-174.

Morrison, P.W.; Khutoryanskiy, V.V. Advances in ophthalmic drug delivery. Therapeutic Delivery, v. 5, n. 12, p. 1297-1315, 2014. Disponível em <http://www.future-science.com/doi/abs/10.4155/tde.14.75>.

Müller, G.G.; Kara-José, N.; Castro, R.S. Antifúngicos em infecções oculares: drogas e vias de administração. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, v. 72, n. 2, p. 132-141, 2013. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802013000200014&lng=pt&nrm=iso&tlng=en>.

Nell, B.; Walde, I.; Billich, A.; Vit, P.; Meingassner, J.G. The effect of topical pimecrolimus on keratoconjunctivitis sicca and chronic superficial keratitis in dogs: results from an exploratory study. *Veterinary Ophthalmology*, v. 8, n. 1, p. 39-46, 2005. Disponível em <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1463-5224.2005.04062.x>.

Ofri, R.; Lambrou, G.N.; Allgoewer, I.; Graenitz, U.; Pena, T.M.; Spiess, B.M. *et al*. Clinical evaluation of pimecrolimus eye drops for treatment of canine keratoconjunctivitis sicca: A comparison with cyclosporine A. *The Veterinary Journal*, v. 179, n. 1, p. 70-77, 2009. Disponível em <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090023307003024>.

Ofri, R.; Narfström, K. Light at the end of the tunnel? Advances in the understanding and treatment of glaucoma and inherited retinal degeneration. *The Veterinary Journal*, v. 174, n. 1, p. 10-22, 2007. Disponível em <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090023306001730>.

Oliveira, P.R.; Resende, S.M.; Oliveira, F.C.; Oliveira, A.C.. Ceratite fúngica. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 64, n. 1, p. 75-79, 2001. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492001000100015&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>.

Pappas, P.G.; Rex, J.H.S.J. *et al*. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis.*, v. 38, p. 161-89, 2004.

Parchen, H.D.; Izar, M.L.; Branco, P.S.; Lacowicz, C.; Sano, D.H.; Belo, C.E.P.; Vilani, R.G.D.C. Ophthalmic and anesthetic evaluation of topical 1% tetracaine and 0.5% proparacaine in dogs. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 63, n. 6, p. 1337-1344, dez. 2011. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-09352011000600009&lng=en&nrm=iso&tlng=en>.

Pignatello, R.; Leonardi, A.; Cupri, S. Optimization and validation of a new method for the production of lipid nanoparticles for ophthalmic application. *Int J Med Nano Res.*, v. 1, n. 1, 2014.

Pucket, J.D.; Allbaugh, R.A.; Rankin, A.J.; Ou, Z.; Bello, N.M. Comparison of efficacy and duration of effect on corneal sensitivity among anesthetic agents following ocular administration in clinically normal horses. *American Journal of Veterinary Research*, v. 74, n. 3, p. 459-464, 2013. Disponível em <http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/ajvr.74.3.459>.

Rankin, A. Foundations of clinical ophthalmology. Part 3: anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. In: Gelatt, K. (Ed.). *Veterinary Ophthalmology*. 5. ed. Ames: Wiley-Blackwell; 2013. p. 407-422.

Ranzani, J.J.T.; Brandão, C.V.S.; Cremonini, D.N.; Mobricci, L.A.L.; Rodrigues, G. N. Terapia em oftalmologia. In: Laus, J.L. (Ed.). Oftalmologia clínica e cirúrgica em cães e em gatos. 1. ed. São Paulo: Roca; 2009. p. 17.

Ribeiro, A.P.; Martins, B.C.; Laus, J.L. Síndrome glaucomatosa em cães: parte 2. *Ciência Rural*, v. 37, n. 6, p. 1828-1835, 2007. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782007000600054&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>.

Rodriguez-Aller, M.; Kaufmann, B.; Guillarme, D.; Stella, C.; Furrer, P.; Rudaz, S.; *et al*. In vivo characterisation of a novel water-soluble Cyclosporine A prodrug for the treatment of dry eye disease. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 80, n. 3, p. 544-552, 2012. Disponível em <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641111003353>.

Romero, I.L.; Barros, J.N.; Martins, M.C.; Ballalai, P.L. The use of 1% toluidine blue eye drops in the diagnosis of ocular surface squamous neoplasia. *Cornea*, v. 32, n. 1, p. 36-39, 2013. Disponível em <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003226-201301000-00008>.

Schimiti, R.B.; Costa, V.P. Neuroproteção no glaucoma. *Sinopse Oftalmologica*, v.1, p. 19-21, 2001. Disponível em http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=2529.

Schmidt, K.S.; Hacker, D.V.; Kass, P.H.; Barkhoodarian, A.L. Effects of systemic administration of 0.5% tropicamide on intra-ocular pressure, pupillary diameter, blood pressure, and heart rate in normal cats. *Veterinary Ophthalmology*, v. 9, n. 2, p. 137-139, 2006. Disponível em <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1463-5224.2006.00447.x>.

Schultz, C. Safety and efficacy of cyclosporine in the treatment of chronic dry eye. *Ophthalmology and Eye Diseases*, v. 6, p. 37-42, 2014. Disponível em <http://www.la-press.com/safety-and-efficacy-of-cyclosporine-in-the-treatment-of-chronic-dry-ey-article-a4271>.

Selk Ghaffari, M.; Javadzadeh, R.; Rajaei, S.M. Effects of two concentrations of topical tropicamide on the Schirmer tear test in clinically normal cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 27 ago. 2015. Disponível em <http://jfm.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/1098612X15602524>.

Shilo-Benjamini, Y.; Pascoe, P.J.; Maggs, D.J.; Pypendop, B.H.; Johnson, E.G.; Kass, P.H. Comparison of peribulbar and retrobulbar regional anesthesia with bupivacaine in cats. *American Journal of Veterinary Research*, v. 75, n. 12, p. 1029-1039, 2014. Disponível em <http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/ajvr.75.12.1029>.

Soltau, J.B.; Zimmerman, T.J. Changing paradigms in the medical treatment of glaucoma. *Survey of Ophthalmology*, v. 47, p. S2–S5, 2002. Disponível em <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039625702002916>.

Stadtbaumer, K.; Frommlet, F.; Nell, B. Effects of mydriatics on intraocular pressure and pupil size in the normal feline eye. *Veterinary Ophthalmology*, v. 9, n. 4, p. 233-237, 2006. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1463-5224.2006.00474.x>.

Tong, L.; Petznick, A.; Lee, S.; Tan, J. Choice of artificial tear formulation for patients with dry eye. *Cornea*, v. 31, n. 11, p. S32-S36, 2012. Disponível em <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landin- gpage&an=00003226-201211001-00006>.

Tsai, S.; Miller, P.E.; Struble, C.; Howard, S.; Almazan, A.; Burke, J.A. *et al*. Topical application of 0.005% latanoprosta increases episcleral venous pressure in normal dogs. *Veterinary Ophthalmology*, v. 15, p. 71-78, 2012. Disponível em <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1463-5224.2011.00970.x>.

Van Cutsem J.; Van Gerven F.J.P.A. Activity of orally, topically, and parenterally administered itraconazol in the treatment of superficial and deep mycoses: animal models. *Rev Infect Dis.*, v. 9, p. 15-32, 1987.

Willis, A.M. Ocular hypotensive drugs. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v. 34, n. 3, p. 755-776, maio 2004. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019556160400018X>.

Yagci, A.; Gurdal, C. The role and treatment of inflammation in dry eye disease. *International Ophthalmology*, v. 34, n. 6, p. 1291-1301, 2014. Disponível em <http://link.springer.com/10.1007/s10792-014a9969-x>.

Yasin, M.N.; Svirskis, D.; Seyfoddin, A.; Rupenthal, I.D. Implants for drug delivery to the posterior segment of the eye: A

focus on stimuli-responsive and tunable release systems. *Journal of Controlled Release*, v. 196, p. 208-221, 2014. Disponível em <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365914006749>.

Yavuz, B.; Bozdağ Pehlivan, S.; Ünlü, N. An overview on dry eye treatment: approaches for cyclosporin A delivery. *The Scientific World Journal*, v. 2012, p. 1-11, 2012. Disponível em <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/194848/>.

Zheng, X.; Goto, T.; Ohashi, Y. Comparison of in vivo efficacy of different ocular lubricants in dry eye animal models. *Investigative Opthalmology & Visual Science*, v. 55, n. 6, p. 3454-3060, 2014. Disponível em <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.13a13730>.

58

Vitaminas

Célia Aparecida Paulino

INTRODUÇÃO

As vitaminas são substâncias orgânicas nutritivas que, mesmo em pequenas quantidades, são essenciais para a saúde, o crescimento, a reprodução e a manutenção do organismo animal e humano. As espécies animais que não apresentam a capacidade de sintetizá-las totalmente ou em quantidades suficientes para a preservação das suas funções vitais devem recebê-las pela dieta ou pela administração exógena, por via oral ou injetável.

O termo vitamina foi definido, em 1912, pelo bioquímico polonês, pioneiro da vitaminologia, Casimir Funk, que acreditava ser esta uma substância essencial para a vida (vital), em latim *vita* e, quimicamente, era classificada no grupo das aminas, ou seja, uma *vital amin* (ou *vita amin*). Posteriormente, foi reconhecido que as vitaminas, na sua maioria, não contêm o grupo amina, como, por exemplo, as vitaminas lipossolúveis e o ácido ascórbico, mas o nome vitamina foi mantido e é reconhecido no mundo todo.

Indispensáveis como importantes fatores nutricionais, as vitaminas também têm aplicações médico-veterinárias relevantes para fins terapêuticos específicos, prevenindo ou eliminando as condições de hipovitaminoses que podem ocorrer nos animais. Por usa vez, as necessidades fisiológicas de vitaminas sofrem variações em função de: raça, sexo, idade, porte, peso corporal, necessidades calóricas, estados de prenhez e lactação, entre outras características.

A carência ou desequilíbrio de vitaminas na dieta, ou a sua absorção e/ou utilização inadequadas causam deficiências específicas, chamadas de **hipovitaminoses**.

Além disso, o organismo animal pode requerer maior quantidade de vitaminas em situações especiais, como ocorre durante as fases de crescimento, prenhez e lactação, nos casos de infecções, distúrbios de absorção por alterações do trato gastrintestinal, destruição da biota intestinal por antibióticos e estados de convalescença, aumento do esforço físico, confinamento, estresse induzido pelo manejo, por condições ambientais adversas, ou pela administração de medicamentos e outras condições fisiológicas ou patológicas, durante as quais deverá ser adotado um tratamento específico com vitaminas específicas ou mesmo com complexos vitamínicos, associados ou não a outros nutrientes.

No que se refere a certas espécies animais, os ruminantes são altamente dependentes de todas as vitaminas, mas os microrganismos presentes no rúmen são capazes de sintetizar algumas delas, tornando esses animais menos dependentes da suplementação vitamínica exógena em relação aos não ruminantes; em condições habituais, essa suplementação consiste basicamente em vitaminas A e E, exceto quando há alguma necessidade especial para esses ruminantes. Por sua vez, os peixes não são capazes de sintetizar vitaminas em quantidade suficiente, razão pela qual o cultivo de peixes em sistema intensivo, como de qualquer outro organismo aquático, requer suplementação vitamínica em dietas balanceadas, respeitando-se, sobretudo, as particularidades das espécies cultivadas e as condições do cultivo.

As vitaminas são classificadas, de acordo com a sua solubilidade, em lipídios **(vitaminas lipossolúveis)** ou

em água **(vitaminas hidrossolúveis)**. Desta forma, são classificadas como lipossolúveis as vitaminas A, D, E e K e, como hidrossolúveis, as vitaminas do complexo B (B_1, B_2, B_3, B_5, B_6, B_7, B_9 e B_{12}), vitamina C e colina.

Além disso, existem certas substâncias do tipo-vitaminas que, embora não sejam classificadas como vitaminas verdadeiras, apresentam as mesmas características e são agrupadas dentro do complexo B. Entretanto, as funções biológicas dessas substâncias ainda suscitam controvérsias.

Contudo, apesar do seu importante papel fisiológico, as vitaminas podem causar efeitos adversos quando consumidas ou administradas em excesso, razão pela qual são estabelecidos limites de tolerância para cada uma delas. A tolerância indica a quantidade ou o nível de vitamina necessário e seguro para prevenir ou tratar as deficiências nutricionais, sem causar efeitos tóxicos para o organismo.

Por outro lado, deve-se ressaltar que as vitaminas podem sofrer influência de outros componentes da dieta animal ou, ainda, de interações com medicamentos que, eventualmente, são utilizados para prevenir e/ou tratar doenças em geral; essas interações com outras substâncias administradas aos animais podem resultar em antagonismos farmacológicos e prejuízo às funções dessas vitaminas. Neste sentido, o uso de vitaminas deve ser bastante criterioso, observando-se todos os fatores interferentes, dentre eles, as condições fisiopatológicas do animal no momento da sua prescrição terapêutica.

VITAMINAS LIPOSSOLÚVEIS

O estudo das vitaminas lipossolúveis A, D, E e K iniciou-se com a descoberta da vitamina A, após observações experimentais realizadas, em 1913, por McCollun e colaboradores.

A partir daí, estudos foram desenvolvidos para se determinarem as quantidades dietéticas diárias recomendadas para cada uma destas vitaminas, já que são as mais tóxicas para o organismo e, frequentemente, ocorre o seu uso abusivo, na maioria das vezes, sem prescrição médico-veterinária.

Uma das características marcantes das vitaminas lipossolúveis é sua boa capacidade de acumulação no organismo, uma vez que sua eliminação é bastante lenta. Sua absorção pelo organismo é paralela à absorção de gorduras, sendo acelerada na presença dos ácidos biliares e dos produtos da digestão lipídica. Por isso, a administração excessiva de vitaminas lipossolúveis, em particular de A e E, pode causar efeitos adversos graves, sobretudo em animais jovens ou lactentes, razão pela qual a sua indicação terapêutica deve ser feita com extrema cautela.

Vitamina A

Fontes principais. A vitamina A pré-formada (retinol) é encontrada no fígado de peixes de água salgada e alimentos de origem animal como ovos, leite integral e seus derivados. Dentre os precursores da vitamina A, os carotenoides (principalmente o betacaroteno) são encontrados em maior quantidade nos alimentos, tais como os vegetais de cor amarela, laranja ou verde (frutas, legumes e verduras) e são convertidos em vitamina A na mucosa intestinal e no fígado por hidrólise enzimática. O pasto verde é considerado uma fonte rica em betacaroteno, enquanto o pasto seco e o feno apresentam baixos teores de betacaroteno.

Características físico-químicas. A vitamina A e o betacaroteno são extremamente sensíveis à oxidação, que é acelerada pela luz, calor, ácidos e oxigênio. Porém, esta estabilidade aumenta na presença de substâncias antioxidantes. É interessante destacar que os antioxidantes podem ser classificados como: enzimáticos (sintetizados pelo organismo) e não enzimáticos (devem ser ingeridos por meio de diversas fontes alimentares). São relacionados como antioxidantes não enzimáticos: as vitaminas A (e o carotenoide betacaroteno), E e C e os oligoelementos zinco, cobre, selênio e manganês. Os efeitos antioxidantes envolvem a redução do estresse oxidativo por inibição da atividade de enzimas oxidantes, ou seja, minimizam os efeitos nocivos produzidos pelas reações de oxidação celular induzidas pelos radicais livres. As vitaminas e os minerais que atuam como antioxidantes são relevantes na saúde e produção animal.

Funções fisiológicas. A vitamina A é essencial na alimentação de mamíferos, aves e peixes e tem importante função na visão (retina), no crescimento e na diferenciação celular do tecido epitelial, no crescimento osteomuscular, no desenvolvimento da estrutura e na qualidade do tecido queratinizado (pele, penas e chifres), na hematopoese, na imunidade, na síntese de hormônios, na reprodução (espermatogênese) e no desenvolvimento embrionário e fetal.

A vitamina A e os carotenoides são importantes para a manutenção da integridade das células hepáticas

(hepatócitos). Também são importantes nas imunidades celular e humoral, em parte pelo seu efeito antioxidante, que ajuda a manter a integridade estrutural e funcional de importantes células do sistema imune. Ainda, essas vitaminas têm papel na regulação gênica, na apoptose e na angiogênese, reforçando sua atuação na imunidade e no câncer. Neste sentido, há evidências *in vitro* e *in vivo* de que a vitamina A iniba o crescimento de células tumorais malignas e pré-malignas. Estudos mostraram que os metabólitos e análogos da vitamina A (retinoides) foram capazes de inibir o desenvolvimento tumoral, e os mecanismos que levam a essa atividade anticarcinogênica parecem estar relacionados com a sua capacidade de modular o crescimento, a diferenciação e a apoptose de células normais, pré-malignas e malignas *in vitro* e *in vivo*. Por sua ação antiproliferativa, os retinoides são importantes na prevenção e terapêutica das neoplasias cervicais e também podem ajudar na recuperação e no controle da progressão de metástases, quando o tumor é tratado cirurgicamente.

Mas, por outro lado, a vitamina A age como antagonista da vitamina D e pode levar a hipovitaminose D em animais com pequena reserva desta vitamina.

Vias de administração e absorção. A vitamina A pode ser administrada por via oral, parenteral ou tópica. A via parenteral somente deverá ser utilizada quando da impossibilidade de administração oral e com propósito de tratamento, e não de profilaxia. A vitamina A, quando administrada por via oral, atinge níveis sanguíneos máximos em 5 h, enquanto os carotenoides, em 8 h. Tais níveis diminuem à medida que estas substâncias se depositam no fígado.

A vitamina A e os carotenoides são absorvidos no intestino delgado, sendo a absorção facilitada na presença de sais biliares, gorduras, proteínas e lipase pancreática.

A ação antioxidante dos sais biliares e dos tocoferóis (vitamina E) impede a oxidação da vitamina A e dos carotenoides, evitando assim a sua destruição.

Os carotenoides só se tornam biologicamente ativos após sua conversão a retinol. Os bovinos e as aves absorvem mais betacaroteno que os suínos e ovinos; por isso, apresentam gordura e plasma mais amarelados do que outros animais.

Distribuição, biotransformação e eliminação. Normalmente, 80% da vitamina A ingerida são absorvidos e distribuídos por todo o organismo por meio da circulação. A maior parte é armazenada nos hepatócitos, suprindo as necessidades orgânicas por um período de 3 a 12 meses; o restante conjuga-se com o ácido glicurônico e é eliminado pelas fezes, ou sofre oxidação hepática e renal, sendo eliminado pela urina. Dos carotenoides ingeridos, metade é transformada em retinol e a outra metade em ácido retinoico, o qual não se armazena no fígado e é rapidamente biotransformado, gerando subprodutos de biotransformação, que são excretados na urina e nas fezes.

O leite materno contém concentrações suficientes de vitamina A para atender às necessidades diárias do lactente, mas o colostro é mais rico em vitamina A que o próprio leite. O betacaroteno não atravessa a placenta, como ocorre com a vitamina A; portanto, vacas que, no final da prenhez, alimentam-se apenas de pasto verde poderão ter filhotes com baixa reserva de vitamina A no fígado.

Hipovitaminose A. A deficiência de vitamina A no ser humano e nos animais geralmente ocorre pelo consumo de dietas pobres em retinol ou betacaroteno, como a ingestão pobre de leite integral (ser humano) e ingestão de pasto seco ou feno (animais), afecções hepáticas ou outros fatores que dificultam a absorção desta vitamina.

O quadro clínico mais importante da hipovitaminose A está relacionado ao retardo no crescimento intrauterino e pós-natal e à grande variedade de malformações congênitas. Também são relevantes as alterações na visão, imunidade e reprodução. A deficiência de vitamina A pode causar anemia, pois altera a mobilização do ferro no organismo e pode reduzir a concentração deste elemento e da ferritina no organismo.

A hipovitaminose A e a desnutrição proteica são mundialmente consideradas as mais graves deficiências nutricionais. Estas deficiências levam primariamente a uma lesão reversível denominada cegueira noturna (dificuldade de enxergar à meia-luz) desenvolvida tanto no ser humano quanto em animais, e que pode evoluir para xeroftalmia (espessamento e enrugamento da conjuntiva ocular) e perfuração da córnea, causando cegueira total (lesão irreversível). Podem ser observados, ainda, sintomas gerais como: lesões de pele (hiperqueratose folicular e pele áspera), maior incidência de doenças respiratórias e parasitárias, cálculos urinários, distúrbios da reprodução (infertilidade, aborto, reabsorção e malformação fetal), atrofia glandular, modelagem incorreta dos ossos e diminuição do apetite, do ganho de peso e do crescimento.

A hipovitaminose A nos animais pode sofrer variações inter- e intraespécies. Nos bovinos criados em sistema extensivo, raramente ocorre tal deficiência, uma vez que o pasto verde é uma fonte rica em

betacaroteno; todavia, esta pode manifestar-se em bovinos criados em sistema de confinamento com suplementação deficiente em vitamina A. Enquanto os bovinos convertem o betacaroteno em retinol no intestino, os equinos têm dificuldade em fazer esta conversão e apresentam níveis plasmáticos de retinol menores que os bovinos, necessitando, assim, de maior suplementação vitamínica. O quadro de deficiência em caprinos e ovinos é semelhante ao dos bovinos, porém, com menor intensidade. Em bovinos e suínos com hipovitaminose A, pode haver aumento da pressão do líquido cerebroespinal, ocasionando convulsões, hidrocefalia, incoordenação motora e andar cambaleante, uma vez que a reabsorção deste líquido é dependente desta vitamina. Em suínos, pode ocasionar reabsorção fetal ou nascimento de animais mortos (natimortos), ou vivos, mas com anomalias. A redução na mortalidade embrionária em porcas pode ser reduzida com a suplementação parenteral de vitamina A. Também, a hipovitaminose A ocorre especialmente em pequenos animais, dependendo das condições alimentares. Além de tudo, a carência de vitamina A pode causar atrofia dos ovários, e baixa taxa de ovulação e de fecundação, além de problemas de ciclo estral e retenção de placenta.

O Quadro 58.1 relaciona alguns dos sinais e sintomas da hipovitaminose A observados em animais domésticos.

QUADRO 58.1 Sinais e sintomas da hipovitaminose A em animais domésticos.

Sinais e sintomas	Bovino	Caprino e ovino	Equino	Suíno	Cão	Gato
Cegueira noturna	+	+	+	+	–	+
Hiperqueratose (pele e córnea)	+	+	+	+	+	+
Sintomas nervosos	+	+	+	+	+	+
Diminuição do crescimento	+	+	+	+	+	+
Diminuição do apetite	+	+	+	+	+	+
Diminuição na fertilidade	+	+	+	+	+	+
Malformação de cascos e chifres	+	+	+	–	–	–
Incoordenação motora	+	–	+	–	–	–
Diminuição na produção de lã	–	+	–	–	–	–
Cálculo urinário	–	+	–	–	–	–
Retenção de placenta	+	–	–	–	–	–
Paralisia e convulsões	–	–	–	+	–	–
Doença respiratória	+	–	–	+	–	–
Aborto e malformação fetal	+	–	–	+	–	–
Cistos glandulares	+	–	–	–	+	+
Surdez	–	–	–	–	+	+
Função renal diminuída	+	–	–	+	–	–

Hipervitaminose A. A vitamina A tem alto poder de acumulação no organismo, e quando a oferta é muito grande e os níveis sanguíneos de retinol se elevam, ocorre a hipervitaminose. Esta condição pode-se manifestar de forma aguda (doses maciças) por meio de anorexia, náuseas, vômitos, descamação da pele, fraqueza muscular, convulsões, paralisia e morte, ou

de forma crônica (período prolongado) por meio de malformação fetal, hemorragias internas, danos hepáticos e, ainda, raquitismo, diminuição da densidade óssea e fraturas, já que o excesso de vitamina A causa reabsorção e descalcificação ósseas (por antagonismo à vitamina D). Sinais gerais de diminuição no ganho de peso e no crescimento, anorexia e pele áspera também são observados.

O excesso de vitamina A (ácido retinoico) em fêmeas prenhes, sobretudo na fase da organogênese, pode causar efeitos teratogênicos importantes na prole, afetando o crescimento e a maturação funcional dos órgãos e causando, por exemplo, exoftalmia com aplasia palpebral, anencefalia, focomelia, hepatomegalia e outros.

Ao contrário, o betacaroteno-caroteno é tido como bem menos tóxico do que a vitamina A, pelo menos quando administrado de forma aguda, já que pouco se conhece a respeito dos efeitos da suplementação farmacológica crônica deste nutriente.

Aparentemente, os ruminantes são bastante tolerantes à hipervitaminose A, devido à grande capacidade da biota ruminal em destruir o retinol.

Usos clínicos. O uso terapêutico do retinol se restringe a doenças causadas pela deficiência de vitamina A e também na profilaxia desta hipovitaminose, principalmente nos animais em período de gestação, lactação ou crescimento. Nas aves, os carotenoides são usados para melhorar a coloração da gema de ovo.

A suplementação de vitamina A e ferro aumenta os níveis de hemoglobina e melhora o tratamento antianêmico.

Especificamente, a suplementação de vitamina A e betacaroteno, vitaminas E e C e de cobre, zinco e selênio contribui para a recuperação mais rápida de vacas leiteiras com mastite, doença associada à intensa produção de radicais livres e à redução da capacidade antioxidante do leite.

O uso de retinoides no tratamento de doenças de pele e de câncer requer níveis bastante elevados, podendo causar toxicidade, mas, em casos de deficiência, devem-se tratar os animais com doses 10 a 20 vezes maiores do que aquelas necessárias para manutenção.

Por outro lado, altas doses de betacaroteno não causam toxicidade, devido a sua pequena conversão em vitamina A no organismo; assim, a ingestão de carotenoides não consiste em perigo para a saúde.

A vitamina A é expressa em unidades internacionais (UI) e 1 mg de caroteno corresponde a 400 UI de vitamina A. Comercialmente, a vitamina A é encontrada na forma de ésteres como o acetato e palmitato de retinil, os quais são mais estáveis que a forma de álcool. Esta vitamina também é encontrada na forma de solução oleosa, emulsão aquosa e pó estabilizado.

A vitamina A pode interferir na absorção, no transporte e na conversão da vitamina D à sua forma ativa e, também, estimular a sua degradação.

Algumas das especialidades farmacêuticas contendo vitamina A e/ou suas associações são apresentadas no Quadro 58.2.

Vitamina D

Fontes principais. Compostos derivados de esteróis com propriedades antirraquíticas deram origem à vitamina D (calciferol). A terminologia vitamina D é aplicada aos dois compostos relacionados: o ergocalciferol e o colecalciferol. Assim, as formas mais usadas na terapêutica são a vitamina D_2 (ergocalciferol) e a vitamina D_3 (colecalciferol). A biossíntese das vitaminas D_2 e D_3 é normalmente estimulada pela exposição da pele à radiação ultravioleta (UV) da luz solar a partir do precursor ergosterol (origem vegetal) e 7-desidrocolesterol (origem animal), respectivamente.

QUADRO 58.2 Algumas especialidades farmacêuticas contendo vitaminas lipossolúveis.

Vitaminas e/ou suas associações	Especialidades farmacêuticas e vias de administração
A	Arovit® (oral, IM); Monovin-A® (IM); Vitamina A® (ração); Vitamina A – acetato® (IM); Epitezan® (local)
D	Monovin-Dv (IM); Calciferol-D_2® (IM); Lutavit-D_3® (IM); Rocaltrol® (oral)
E	Monovin-E® (IM); Lutavit-E® (IM); Vitamina E – acetato® (oral)

K	Monovin-K® (IM); Kanakion® (IM); Vitamina-K_3-94%® (ração)
A + D	Aderogil-D_3® (oral, IM); Hipoglós-oftálmico® (local); Dermil® (local)
A + D + E	Mercepton-injetável® (IM, IV); Adebion-reforçado® (IM); ADE-injetável® (IM, SC); Valléevita-ADE-injetável® (IV)
A + D + E + K	Vitacomplex-R® (ração)
A + D + E + minerais	Vitafoscal® (ração)
A + E + fósforo	Fosforilene® (IM)
D_3 + cálcio	Calciodal® (IM, SC)
D_3 + B_{12} + cálcio + fósforo	Osteocal® (alimento)

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea.

A vitamina D é mais apropriadamente considerada um hormônio, uma vez que é produzida pelo organismo e circula pelo sangue para produzir efeitos em tecidos-alvo distantes. A vitamina D serve como precursor de muitos metabólitos ativos; a regulação do seu metabolismo é complexa e envolve o cálcio, o fósforo e uma variedade de hormônios, como o PTH (paratormônio).

As duas maiores fontes naturais de vitamina D são, então, a exposição da pele aos raios ultravioleta (luz solar) e a ingestão de alimentos; as vitaminas D_2 e D_3 possuem as mesmas atividades biológicas. Sendo assim, a suplementação de vitamina D somente é necessária aos animais quando estes são criados em sistema de confinamento, com pouca ou nenhuma exposição à luz solar, em especial, os animais de produção. Nos alimentos, a vitamina D_2 encontra-se em pequena quantidade no óleo de fígado de peixe. A vitamina D_3 encontra-se em maior quantidade no óleo de fígado de bacalhau e peixes gordurosos. Ovo, leite e derivados contêm pequena quantidade de vitamina D, que também é encontrada na forma sintética. O leite materno é uma fonte natural de vitamina D para os recém-nascidos, mas somente até os 3 meses de idade.

Características físico-químicas. A vitamina D é sensível à luz, aos ácidos e ao oxigênio.

Funções fisiológicas. A produção natural de vitamina D está diretamente relacionada com a exposição solar (radiação ultravioleta). Ela tem função primordial no metabolismo do cálcio e do fósforo. Os ossos são continuamente remodelados pelos osteoblastos e osteoclastos, em resposta a forças mecânicas e ao PTH, à vitamina D e à calcitonina, a fim de manter a homeostasia do cálcio.

Esta vitamina ajuda a prevenir quedas e reduzir as fraturas; este fato pode estar relacionado aos achados de sua associação à síntese proteica muscular, à melhora da função muscular e de que há receptores para esta vitamina em músculos.

Em condições hipocalcêmicas, ocorre aumento na secreção de paratormônio (hormônio da paratireoide), o qual segue para os rins e ossos, em busca do cálcio. Uma vez no rim, o paratormônio vai estimular a produção do calcitriol, para que este exerça sua função, estimulando a absorção de cálcio intestinal. A ação sinérgica entre o paratormônio e o calcitriol corrige a condição de hipocalcemia. Se o nível plasmático de cálcio se elevar acima de 10 mg/dℓ, a tireoide passa a secretar a calcitonina, hormônio que vai bloquear a mobilização de cálcio dos ossos, normalizando, assim, a concentração plasmática deste elemento.

A vitamina D_3 (colecalciferol) também apresenta função imunomodulatória, pois estimula a secreção de algumas citocinas inflamatórias, como as interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF). Esta vitamina regula a função, maturação, produção de citocinas e apresentação de antígeno de células dendríticas; células dendríticas estimuladas com vitamina D_3 aumentaram a produção de IL-10 e inibiram a liberação de citocinas pró-inflamatórias, sugerindo um papel anti-inflamatório para esta vitamina.

Ainda, a vitamina D parece ter influência na patogenia de outras doenças, como: diabetes, doenças cardiovasculares, doenças autoimunes, alergias, doenças infecciosas e câncer. E também atua nas funções

muscular e do sistema nervoso central.

Maiores detalhes sobre o metabolismo do cálcio e fósforo estão descritos no *Capítulo 29*.

Vias de administração e absorção. A vitamina D é produzida na epiderme mediante reações fotoquímicas desencadeadas pela exposição à luz solar (UV). Sua absorção ocorre no intestino delgado e pode ser alterada por uma série de fatores como afecções hepáticas, ingestão de óleos minerais etc. Por ser lipossolúvel, a vitamina D necessita da presença de sais biliares para ser absorvida adequadamente.

Distribuição, biotransformação e eliminação. Após sua absorção, a vitamina D é transportada pelo sistema linfático (em mamíferos) e pela circulação porta (em aves e peixes) para todos os órgãos, depositando-se principalmente em fígado, pele e cérebro. Em pequena quantidade deposita-se no baço, intestino, osso e tecido adiposo. Pode também atingir o feto através da placenta.

No fígado, a vitamina D sofre biotransformação, pela ação das enzimas oxidases de função mista, produzindo o metabólito calcidiol, o qual será biotransformado, principalmente nos rins, em dois subprodutos e, dentre estes, o calcitriol é o mais importante na homeostase normal do cálcio intestinal. A produção de vitamina D é regulada pelo paratormônio, já que, nas deficiências de cálcio, este hormônio é liberado e estimula a conversão de calcidiol em calcitriol, o qual estimula a absorção de cálcio e fósforo intestinal. Existem vários outros subprodutos da vitamina D circulando constantemente no plasma, mas suas funções ainda não estão bem definidas. As principais vias de eliminação da vitamina D e seus metabólitos são a bile, o leite e as fezes.

Os ruminantes adquirem a vitamina D_2 (ergocalciferol) através da forragem e a vitamina D_3 (colecalciferol) pela radiação ultravioleta (luz solar) ou pela suplementação dietética. A microbiota ruminal degrada as vitaminas D_2 e D_3 em subprodutos de biotransformação inativos, antes que sejam absorvidas; por isto, estes animais necessitam de doses mais elevadas de vitamina D.

O calcitriol é a forma ativa da vitamina D_3 e é capaz de aumentar bastante a absorção intestinal de cálcio proveniente da dieta. O ergocalciferol (ou calciferol ou vitamina D_2, tem meia-vida mais longa e, quando administrado por via oral, poderá ter efeito durante 6 meses.

Hipovitaminose D. A deficiência de vitamina D causa distúrbios da mineralização da matriz óssea, provocando, mais comumente, raquitismo em animais jovens e osteomalacia em adultos, além do quadro de hipocalcemia. A carência de vitamina D também pode causar perda de apetite, crescimento mais lento, redução da densidade e resistência óssea e, ainda, impacto no metabolismo do cálcio, afetando o processo de queratinização. Esta deficiência ocorre quando a exposição aos raios solares é pequena ou nula, podendo ser também em decorrência de má absorção intestinal, o que leva à necessidade da suplementação vitamínica, para se evitar a redução da produtividade animal.

Em ruminantes, a hipovitaminose D pode ocorrer em animais criados em confinamento (com baixa incidência solar) ou em fases de maior exigência nutricional, como no terço final da gestação, lactação e crescimento, podendo ocasionar raquitismo e taquipneia (bezerros), inchaço nas articulações (vacas) e até infertilidade.

Hipervitaminose D. A vitamina D é considerada a mais tóxica de todas as vitaminas e a principal consequência do seu excesso é um quadro de hipercalcemia, que pode levar a hipercalciúria e nefrolitíase, além de fraqueza, fadiga, vômitos, diarreia, poliúria, hipertensão e outros sinais e sintomas. Em ruminantes, pode ocorrer perda do apetite, sede excessiva e estupor. A hipercalcemia pode resultar em calcificação metastática de vasos sanguíneos, coração e outros tecidos moles. A vitamina D_3 é considerada muito mais tóxica do que a vitamina D_2. O tratamento da hipervitaminose D consiste em restrição desta vitamina, restrição de cálcio na dieta, fluidoterapia e corticoterapia.

Usos clínicos. A vitamina D é utilizada na profilaxia de hipovitaminose D e no tratamento de: raquitismo, osteomalacia, osteoporose, hipoparatireoidismo e hiperparatireoidismo secundário associado à insuficiência renal crônica.

Nos casos clínicos que requerem ação mais rápida, o uso do calcitriol é preferido, uma vez que aumenta a absorção do cálcio e eleva sua concentração plasmática dentro de 24 a 48 h.

Como a vitamina D aumenta os níveis plasmáticos de cálcio e fosfato, é importante monitorar os níveis desses minerais durante o tratamento.

O uso da vitamina D também é importante para prevenir a febre do leite em vacas leiteiras.

Algumas das especialidades farmacêuticas contendo vitamina D e/ou suas associações são apresentadas no Quadro 58.2.

Vitamina E

Fontes principais. A vitamina E pertence ao grupo dos tocoferóis (alfa, beta e deltatocoferol), dos quais o alfatocoferol é o mais ativo e corresponde a 90% dos tocoferóis encontrados nos alimentos. As principais fontes de vitamina E (alfatocoferol) são o óleo de germe de trigo (maior delas), vegetais verdes e crus, óleos de sementes e gordura animal; pastos e fenos verdes também são excelentes fontes de vitamina E. Todavia, a forma química e as condições de estocagem dos alimentos interferem na quantidade desta vitamina neles presentes.

Existe ainda uma forma de vitamina E natural, o alfatocoferil fosfato endógeno, presente em tecidos de animais e plantas; esta substância é uma molécula hidrossolúvel e resistente a ácidos e à hidrólise alcalina. Esta descoberta poderá favorecer a expansão dos conhecimentos a respeito dos efeitos do alfatocoferol nos sistemas biológicos.

Funções fisiológicas. A principal função metabólica da vitamina E envolve sua ação antioxidante, assim como as vitaminas A e C, prevenindo a peroxidação (ou degradação peroxidativa) de lipídios nas membranas celulares e posterior formação de radicais peroxidados livres (radicais livres) que promovem lesão na estrutura das membranas celulares; com isso, a vitamina E pode minimizar os efeitos tóxicos desses radicais livres sobre as células em geral. A vitamina E também protege os lipídios da membrana eritrocitária da reação de peroxidação, impedindo a destruição desta membrana e a hemólise dos eritrócitos; por isso, esta vitamina pode ser útil no tratamento de anemias hemolíticas.

Além isso, foi demonstrado que a vitamina E também protege as células endoteliais contra certos tipos de lesões vasculares e atenua as alterações estruturais e funcionais observadas nos rins acometidos por glomerulopatia experimental.

Existem várias outras funções fisiológicas descritas para a vitamina E, porém, os seus mecanismos de ação não estão totalmente esclarecidos. São elas:

- Proteção da membrana dos eritrócitos
- Prevenção de reabsorção fetal em ratas
- Prevenção da degeneração muscular e necrose hepática
- Influência no metabolismo de ácidos graxos poli-insaturados e ácidos nucleicos
- Melhoria dos efeitos da suplementação de vitamina A, impedindo sua oxidação
- Promoção da síntese de hormônios gonadotróficose adrenocorticotróficos
- Potente ação antioxidante em relação aos lipídios, inibindo a oxidação de vários compostos, como os ácidos graxos insaturados, e impedindo a lipoperoxidação e a formação de radicais livres.

Vias de administração e absorção. A vitamina E pode ser administrada pelas vias oral e parenteral. Quando da administração oral, somente 50% sofrem absorção e o restante é eliminado nas fezes. Como as vitaminas A e D, a vitamina E é rapidamente absorvida no intestino delgado na presença de sais biliares e lipídios. Sua absorção é aumentada na presença de triglicerídeos de cadeia média. Em algumas situações, como na esteatorreia, a vitamina E não é absorvida.

Distribuição, biotransformação e eliminação. Após sua absorção, a vitamina E distribui-se para todos os tecidos, através do sistema linfático, associada às β-lipoproteínas plasmáticas, e deposita-se principalmente nas mitocôndrias e nos microssomas hepáticos. Esta vitamina pode acumular-se também nas glândulas adrenais, tecido adiposo etc.; o excesso é excretado por bile e urina. A vitamina E é biotransformada e seus subprodutos de biotransformação são eliminados por urina, fezes e leite. Também, atravessa a barreira placentária, mas sem muita eficiência, visto que somente 1/5 da quantidade presente no organismo materno chega ao feto. Por meio do leite, o lactente recebe vitamina E, mas em quantidades insuficientes para atender as suas necessidades normais.

Esta hipovitaminose é mais comum em ruminantes (bovinos, ovinos e caprinos) jovens, levando à necrose muscular, denominada doença do músculo branco (estriado e miocárdio) ou miopatia nutricional ou, ainda, distrofia muscular, que também pode ocorrer em suínos, e ser acompanhada de elevação dos níveis séricos de enzimas indicadoras de lesão muscular. Esse quadro muscular geralmente ocorre após crescimento rápido, situações de estresse, frio ou em casos de animais alimentados com sucedâneos do leite sem a suplementação de vitamina E, ou por um fator dietético como excesso de ácidos graxos não saturados na alimentação. Observam-se, também, aumento na fragilidade capilar e degeneração dos testículos, dentre outras alterações. Em equinos, essa deficiência pode levar a mielopatia, ataxia e incoordenação dos membros posteriores.

A hipovitaminose E também pode causar distúrbios nervosos (em virtude da degeneração axonal da medula espinal), distúrbios musculares, reprodutivos, cardiovasculares e oculares.

Também, a deficiência de vitamina E e selênio em animais de produção pode comprometer o sistema imune e resultar em declínio na produção e no desempenho destes animais. De fato, a suplementação experimental com as vitaminas E e C elevou as concentrações de imunoglobulinas do tipo M (IgM) em bezerros, e a suplementação de vitamina E e selênio aumentou a imunidade de cães vacinados contra *Taenia hydatigena.*

Hipervitaminose E. A vitamina E é considerada a menos tóxica das vitaminas lipossolúveis; entretanto, altos níveis na dieta humana e para pintinhos, por tempo prolongado, levam a efeitos adversos como náuseas, visão turva e cansaço. Por outro lado, altos níveis de vitamina E podem interferir com a utilização de outras vitaminas lipossolúveis.

Usos clínicos. A suplementação de vitamina E nos animais protege o organismo contra a formação de radicais livres, impedindo a lipoperoxidação induzida por certos metais pesados, drogas ou outras substâncias químicas; esta suplementação geralmente se faz necessária na deficiência de selênio, pois há relação importante entre eles. Em determinadas situações o selênio substitui a vitamina E, pois ambos induzem efeito antioxidante; assim, dietas ricas em selênio diminuem as exigências orgânicas desta vitamina.

A vitamina E pode ser usada na profilaxia da hipovitaminose E; para prevenir osteomalacia; como estabilizadora da vitamina A nos alimentos; no tratamento do aborto e esterilidade; nos distúrbios menstruais e na menopausa, em seres humanos (uso incerto) e na angina e insuficiência cardíaca congestiva.

Para uso terapêutico é preferível a vitamina E na sua forma de acetato, devido à sua maior estabilidade química.

Algumas das especialidades farmacêuticas contendo vitamina E e/ou suas associações são apresentadas no Quadro 58.2.

Vitamina K

Fontes principais. Um grupo de compostos químicos, naturais e sintéticos, dá origem à vitamina K. As formas naturais mais importantes são a vitamina K_1 (filoquinona ou fitonadiona) e a vitamina K_2 (menaquinonas), formadas pela síntese bacteriana nos alimentos. A vitamina K_3 (menadiona ou menaftona) é um composto sintético derivado da naftaquinona. A única vitamina K natural disponível para uso terapêutico é a filoquinona ou fitonadiona (vitamina K_1), que é convertida no organismo em vitamina K_2. A vitamina K_2 é três vezes mais ativa que a K_1 e K_3. A vitamina K_3 também necessita da sua conversão em K_2 para atuar no organismo.

A vitamina K_2 é sintetizada por bactérias gram-negativas, principalmente a *Escherichia coli*, no intestino delgado. Em ruminantes, a vitamina K_2 é a forma mais significativa, por ser sintetizada em grandes quantidades pelas bactérias do rúmen, além de as plantas forrageiras, consumidas por estes animais, apresentarem grande concentração de vitamina K.

As formas naturais de vitamina K são encontradas em vegetais verdes como repolho, couve, espinafre (K_1); *Brassica* sp. contém boa quantidade de vitamina K. Alimentos de origem animal contêm pouca vitamina K.

Nas plantas e nas bactérias, a vitamina K tem função de produção de energia e transporte de elétrons. Nos mamíferos, sua principal função é promover a biossíntese hepática da protrombina e dos fatores VII, IX e X de coagulação sanguínea. Recentemente descobriram-se outras proteínas dependentes da vitamina K, mas suas respectivas funções ainda não foram completamente determinadas.

Características físico-químicas. A vitamina K é sensível à luz, aos alcoóis, aos álcalis e ao oxigênio.

Funções fisiológicas. A vitamina K é indispensável para a manutenção da coagulação sanguínea, atuando na síntese hepática da protrombina e dos fatores VII, IX e X da coagulação. Também exerce função no metabolismo ósseo, pois certas proteínas que compõem a matriz dos ossos são dependentes de vitamina K.

Vias de administração e absorção. A vitamina K pode ser administrada por via oral (água de bebida) e parenteral (intramuscular, intravenosa e subcutânea). É prontamente absorvida no intestino delgado, porém as formas naturais (K_1 e K_2), ao contrário da forma sintética (K_3) e seus derivados, necessitam da presença de sais biliares para serem absorvidas. A absorção desta vitamina pode ser prejudicada pelo uso de sulfas e antibióticos de amplo espectro de ação, os quais destroem a biota bacteriana intestinal e, também, pelos mesmos fatores que prejudicam a absorção das vitaminas A, D e E.

Distribuição, biotransformação e eliminação. Após sua absorção, a vitamina K é distribuída pelo organismo por meio do

sistema linfático (K_1 e K_2) e da circulação sanguínea (K_3), depositando-se principalmente no fígado. Outros tecidos também podem armazená-la em pequenas quantidades. Três horas após a administração parenteral de filoquinona (K_1), 50% da dose localizam-se no fígado, porém sua meia-vida biológica é pequena. No organismo animal as diversas formas de vitamina K sofrem conversão para vitamina K_2, são eliminadas pelas fezes e pelo leite e podem, também, atravessar a barreira placentária. A vitamina K_1 é rapidamente biotransformada em subprodutos mais polares (mais hidrossolúveis), sendo estes excretados por bile e urina. A vitamina K_3 (menadiona) é eliminada pela urina. O leite humano contém baixa concentração de vitamina K.

Hipovitaminose K. A deficiência de vitamina K normalmente ocorre por alterações na absorção intestinal e pelo uso de antibióticos de largo espectro de ação ou sulfas, que inibem a biota bacteriana intestinal. As aves e os ruminantes jovens necessitam de suplementação de vitamina K na dieta, uma vez que sua biota bacteriana é pobre.

Esta deficiência no organismo humano e animal provoca redução nos níveis plasmáticos de protrombina, o que diminui a formação do coágulo sanguíneos, surgindo, como consequência, hemorragias em vários tecidos e órgãos. Neste caso, uma pequena contusão já pode causar hemorragia prolongada, havendo posterior formação de hematoma e aparecimento de anemia e icterícia hemorrágica. Em animais recém-nascidos, os níveis de vitamina K são muito baixos devido à ausência de microbiota intestinal e à pequena quantidade de vitamina K no leite da mãe, provocando, assim, diminuição de protrombina.

Os sintomas da deficiência de vitamina K incluem epistaxe, hematúria, equimoses e hemorragias pós-operatórias. Nos animais, as hemorragias internas, o aumento do tempo de coagulação sanguínea e a anemia indicam um quadro de deficiência de vitamina K. Esta deficiência é mais comum em animais ruminantes. As formas hidrossolúveis de menadiona são bastante usadas na suplementação das dietas de suínos. A deficiência de vitamina K pode, ainda, dever-se à obstrução dos ductos biliares, que causa diminuição de bile, ou ao consumo acidental de ratos intoxicados por compostos que contêm derivados cumarínicos (raticidas anticoagulantes).

Hipervitaminose K. Doses altas em crianças prematuras provocar o aparecimento de icterícia. A administração intravenosa de vitamina K_1 (filoquinona) pode causar reações alérgicas. Por outro lado, reações hemolíticas foram observadas com a administração de vitamina K_3 (menadiona). Em animais, as vitaminas K naturais, mesmo em doses elevadas, não apresentam toxicidade, mas doses altas de menadiona e seus derivados podem provocar anemia, policitemia, esplenomegalia, lesões de fígado e rins, e até a morte.

A administração intravenosa de vitamina K_1 (filoquinona) pode causar reações alérgicas. Por outro lado, reações hemolíticas foram observadas com a administração de vitamina K_3 (menadiona).

Usos clínicos. A vitamina K apresenta forte relação com a função hepática normal e os mecanismos fisiológicos que atuam na coagulação sanguínea. As necessidades de vitamina K nos animais não são claramente definidas, devido ao grau de variação entre as diferentes espécies, as quais podem ou não utilizar a vitamina K sintetizada pelas bactérias do intestino delgado ou, ainda, praticar ou não a coprofagia.

Por sua atividade anti-hemorrágica, a vitamina K é empiricamente utilizada na terapêutica preventiva e/ou curativa da hemorragia pulmonar induzida por exercícios em equinos. A vitamina K_1 é comumente utilizada na profilaxia contra hemorragia em recém-nascidos, na dose de 0,5 a 1 mg/kg (via intramuscular) após o parto. No tratamento de hemorragias em neonatos, animais jovens e adultos, deve-se administrar a vitamina K, respectivamente, nas doses de 5, 10 e 20 mg/kg, por via intramuscular ou intravenosa.

A vitamina K_1 é o antagonista farmacológico da intoxicação por raticidas cumarínicos (anticoagulantes), sendo administrada na dose de 1,1 a 2,2 mg/kg pela via parenteral, preferencialmente intramuscular. O tempo de tratamento irá variar conforme o raticida anticoagulante e a gravidade da intoxicação, podendo variar de 5 até 21 dias.

Em casos de intoxicação por salicilatos (agentes antiagregantes plaquetários), a vitamina K deve ser administrada em associação com a vitamina C.

Algumas das especialidades farmacêuticas contendo vitamina K e/ou suas associações estão apresentadas no Quadro 58.2.

VITAMINAS HIDROSSOLÚVEIS

Diferente das vitaminas lipossolúveis, as hidrossolúveis não são normalmente acumuladas no organismo, sendo geralmente eliminadas em pequenas quantidades na urina. Neste caso, é importante o suprimento diário ao animal, para se evitar prejuízo às funções fisiológicas.

Embora sejam consideradas não tóxicas, algumas vitaminas hidrossolúveis mostraram efeitos no desenvolvimento embrionário em experimentos realizados com camundongos. A vitamina C, por exemplo, inibiu este desenvolvimento mesmo em baixas concentrações, enquanto a vitamina B_2 e a niacina o inibiram em altas concentrações; já a biotina o retardou em altas concentrações, e outras vitaminas hidrossolúveis não o alteraram.

Também se demonstrou que o diabetes experimental em ratos causou redução nos níveis de vitaminas hidrossolúveis em vários tecidos, principalmente de vitamina B_1 e B_6, ácido fólico, niacina e ácido pantotênico, quando comparado com ratos do grupo-controle.

A recomendação prática para ingestão de doses elevadas de vitaminas hidrossolúveis, como, por exemplo, as vitaminas B_6 e C, não tem base científica e pode ser prejudicial à saúde.

Vitamina B_1/tiamina

Fontes principais. A vitamina B_1 é encontrada principalmente em cereais (milho e outros), levedura de cerveja, vegetais, frutas, batata, fígado animal, gema de ovo e leite.

Os animais ruminantes e equinos adultos podem obter a vitamina B_1 por intermédio das bactérias do rúmen ou ceco, respectivamente, enquanto os coelhos e ratos dependem da coprofagia como fonte desta vitamina.

Características físico-químicas. Esta vitamina é instável ao calor.

Funções fisiológicas. A vitamina B_1 é importante na transformação de carboidratos em lipídios e participa diretamente na excitação de nervos periféricos. Esta vitamina funciona também como uma coenzima importante no metabolismo energético e da glicose, fazendo a conversão de glicose em gorduras; atua também na manutenção do apetite e do tônus muscular. A vitamina B_1 também é recomendada para a manutenção, o crescimento e a reprodução dos animais.

Animais ruminantes saudáveis e com rúmen funcional podem sintetizar quantidades adequadas de tiamina; contudo, quando há queda brusca de pH ruminal e a presença de enzimas tiaminases, a concentração desta vitamina pode ser afetada.

Absorção. Há absorção passiva, quando administrada em altas concentrações, e ativa em concentrações baixas ou fisiológicas nas espécies animais domésticas.

Armazenamento. O organismo não apresenta boa capacidade de armazenar a vitamina B_1 e os mamíferos podem exaurir seus estoques em 1 a 2 semanas, com exceção dos suínos, que armazenam grandes quantidades desta vitamina na musculatura esquelética.

Hipovitaminose B_1. A deficiência de vitamina B_1 pode causar anorexia, perda de peso, fadiga, apatia, fasciculações musculares, bradicardia, náuseas, irritabilidade, depressão, retardo do crescimento e paralisia das patas. A deficiência grave e prolongada desta vitamina caracteriza o quadro de beribéri, doença que causa polineurite, edema e distúrbios da função cardíaca. Fatores como a idade e a composição da dieta podem levar à hipovitaminose B_1.

Em ruminantes, pode levar a fraqueza, cegueira, tremores musculares (sobretudo da cabeça) e opistótono. Nos ruminantes jovens (entre 2 e 7 meses), a deficiência simples de vitamina B_1 raramente ocorre, mas esta pode desencadear polioencefalomalacia (necrose cerebrocortical) induzida pela ação da tiaminase (antagonista de tiamina) presente em certas plantas tóxicas, como a *Pteridium aquillinum* (ou samambaia-do-campo), a qual promove destruição ruminal desta vitamina formada ou pela presença de compostos antitiamina no rúmem; esta deficiência também pode levar a sinais nervosos, principalmente em equinos, já que os poligástricos produzem, no rúmen, quantidades expressivas de vitamina B_1.

Hipervitaminose B_1. Sinais de toxicidade só aparecem com doses excessivamente altas da vitamina B_1 e foram evidenciados em animais de laboratório. No ser humano, podem ocorrer sensação de calor, náuseas, vômitos, dor de cabeça e, ocasionalmente, lesões de pele; casos mais graves podem ocorrer com doses mais elevadas.

Algumas das especialidades farmacêuticas contendo vitamina B_1 e/ou suas associações são apresentadas no Quadro 58.3.

Vitamina B_2/riboflavina

Fontes principais. A vitamina B_2 é encontrada principalmente em pastagem fresca (alta concentração) e leite, fígado, rins e coração animal, carne, peixe, levedura de cerveja, queijo, ovos, vegetais e cereais (baixa concentração).

Características físico-químicas. Esta vitamina é muito sensível à luz, ao calor e às soluções alcalinas, podendo, também, ser destruída durante o processo de estocagem dos alimentos.

Funções fisiológicas. A vitamina B_2 atua no metabolismo energético e tem função essencial nas reações de oxidação em todas as células do organismo, para liberação de energia, sendo necessária nas dietas de animais ruminantes ou monogástricos, pois os ruminantes a sintetizam por meio da microbiota ruminal e intestinal. É importante também no metabolismo de aminoácidos, ácidos graxos e carboidratos.

Ainda, a vitamina B_2 é um componente do pigmento da retina do olho; participa do funcionamento da glândula adrenal e é importante para a produção de corticosteroides no córtex da glândula adrenal.

Há relato de que a vitamina B_2, em associação com as vitaminas B_1, B_6, B_{12} e C, exerça importante função na recuperação clínica de bezerros acometidos por ataxia, sem agente etiológico conhecido.

Absorção. Parece que níveis altos de vitamina B_2 não são bem absorvidos e não há uma armazenagem considerável desta vitamina no organismo animal.

Hipovitaminose B_2. A deficiência desta vitamina causa diminuição da produção de energia respiratória e pode causar anorexia, diarreia e retardo no crescimento, além de produzir anemia, fraqueza muscular, ataxia, degeneração da córnea, conjuntivite, alopecia, dermatite seborreica, estomatite, glossite, queilose, distúrbios cardíacos, malformações congênitas e outras alterações.

A deficiência de vitamina B_2 pode também contribuir para o estabelecimento de certas disfunções nutricionais como pelagra, ceratomalacia, escorbuto e anemia megaloblástica. A deficiência crônica desta vitamina pode ser fatal para os animais.

Em ruminantes adultos, esta deficiência é mais rara, já que estes animais podem sintetizar a vitamina B_2 por intermédio das bactérias ruminais; ao contrário, os bezerros podem apresentar alguns sinais e sintomas clínicos de deficiência, ou seja, diminuição do apetite, diarreia, salivação excessiva e lacrimejamento.

Hipervitaminose B_2. Ocorre somente quando esta vitamina for administrada por via parenteral. Algumas das especialidades farmacêuticas contendo vitamina B_2 e/ou suas associações são apresentadas no Quadro 58.3.

Vitamina B_3/niacina ou ácido nicotínico ou nicotinamida

Fontes principais. A niacina (vitamina B_3) é encontrada principalmente em milho e alguns cereais, músculo, fígado e rim.

QUADRO 58.3 Algumas especialidades farmacêuticas contendo vitaminas hidrossolúveis.

Vitaminas e/ou suas associações	Especialidades farmacêuticas e vias de administração
B_1	Benerva® (oral); Monovin-B_1® (IM); Lutavit-B_1® (IM); Vitamina-B_1 injetável® (IM, IV); Marcovit-B_1® (IM)
B_2	Lutavit-B_2® (IM)
B_6	Vitamina-B_6® (oral); Lutavit-B_6® (IM)
B_{12}	Monovin-B_{12}® (IM); Vitamina B_{12} 1.000 mcg (IM); Lutavit-B_{12}® (IM)
$B1 + B_6 + B_{12}$	Rubralan-5.000® (oral, IM); Citoneurin® (oral, IM)
B_1 + cálcio	Iodovitam® (IM, IV)
B_{12} + ferro	Rubrargi®l (oral); Dexter-reforçado® (IM)
B_{12} + fósforo	Catosal-B_{12}® (SC, IM, IV)

C	Monovin-C® (IM); Vitamina-C® (IM); Redoxon® (oral); Citrovit® (oral); Cebion® (oral); Cewin® (oral)
C + cálcio	Cebion-cálcio® (oral)
$B_1 + B_2 + B_6 + C$ + nicotinamida	Vitaplex® (IM, IV)
B1+ B6 + colina + nicotinamida	Hepatoxan-Vallée® (oral, SC, IV)
$B_1 + B_6 + B_{12}$ + dexametasona	Dexacitoneurin® (IM); Dexacobal® (IM)
Complexo B + nicotinamida + minerais	Stimovit® (IV, SC, IP); Potenay-B_{12}® (oral)
Complexos vitamínicos	Rarical com vitaminas® (oral); Iberol® (oral); Kalyamon-B12® (oral); Combiron (oral); Teragran-M® (oral); Calcigenol-Composto B12® (oral); Mercepton® (oral, IM); Vionate-P® ou L® (alimento); Bulvitan® (oral); Biovit-reforçado® (SC, IM, IV); Canical-granulado® (oral); Vitabom® (alimento); Equivit® (oral); Antitoxil-injetável® (IM, IV); Multivit® (IV); Polivin-$B_{1\ 2}$® (IM); Lactofer® (oral); Poliforte® (oral); Vitagold-com vitaminas B_6 e B_{12}® (oral); Vitosim® (oral)

IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea.

Funções fisiológicas. Esta vitamina é um importante constituinte de duas coenzimas do organismo, a nicotinamida adenina dinucleotídio (NAD) e nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato (NADP), importantes no metabolismo intermediário; tais sistemas enzimáticos são necessários para a respiração celular, processo que ocorre nas mitocôndrias. A niacina também participa do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. A sua síntese depende do triptofano.

Nos ruminantes, as necessidades de niacina são supridas pela síntese microbiana ruminal, mas é essencial nas dietas de animais ruminantes, para a prevenção de muitos distúrbios metabólicos da pele, trato gastrintestinal e de outros órgãos. Nesses animais, a niacina também é importante nas reações de destoxificação hepática da amônia e das cetonas, em caso de cetose.

A niacina também tem efeito específico no crescimento animal; diminui os níveis plasmáticos de colesterol (fração LDL) e triglicerídeos, aumenta os níveis do colesterol (fração HDL), e protege contra o infarto do miocárdio.

Absorção. A absorção de niacina ocorre quase que completamente por difusão simples pela mucosa intestinal.

Armazenamento. Há pouca retenção de niacina no organismo.

Eliminação. A maior parte da niacina é excretada pela urina dentro de 24 h.

Hipovitaminose B_3. Os primeiros sinais da deficiência de niacina em muitas espécies animais são caracterizados por perda de apetite, redução do crescimento animal, fraqueza muscular generalizada, distúrbios digestivos, diarreia, inflamação de membranas mucosas, pelagra, dermatite com formação de crostas (especialmente após exposição à luz ou após lesão), anemia microcítica, irritabilidade, ansiedade, depressão e outros sinais clínicos.

Em aves, ocorre alteração no desenvolvimento das pernas (perose).

Hipervitaminose B_3. O excesso desta vitamina causa vasodilatação (com rubor cutâneo) e prurido, descritos apenas no ser humano. Pode ocorrer também hepatotoxicidade e, em certos casos, hiperuricemia, que pode levar ao quadro de gota (inflamação das articulações).

Algumas das especialidades farmacêuticas contendo niacina e/ou suas associações são apresentadas no Quadro 58.3.

Vitamina B_5/ácido pantotênico

Fontes principais. O ácido pantotênico (vitamina B_5) é encontrado principalmente em fígado, rins, músculos, cérebro, arroz, gema de ovo, levedura de cerveja, cereais e legumes verdes.

Funções fisiológicas. Esta vitamina faz parte da composição da coenzima A (CoA) e funciona como transportadora do grupo acil em reações enzimáticas envolvendo a síntese de ácidos graxos. É um fator antidermatite para as aves e promotor

do crescimento em ratos. Pode haver muita perda desta vitamina (cerca de 50%) entre a produção e o consumo dos alimentos.

Hipovitaminose B_5. Esta deficiência pode ocorrer com mais frequência em animais de produção em regime extensivo (pastagens). Ela não ocorre normalmente em bovinos, mas pode ser induzida experimentalmente em bezerros, que desenvolvem dermatite, diminuição do apetite e do crescimento; nos casos mais graves, há desmielinização de nervos. Entretanto, em aves, pode causar alterações nas penas, esteatose ("fígado gorduroso") e dermatite.

Hipervitaminose B_5. O ácido pantotênico é uma vitamina relativamente não tóxica, mas pode causar, em altas doses, diarreia ocasional e retenção de água.

Algumas das especialidades farmacêuticas contendo ácido pantotênico e/ou suas associações são apresentadas no Quadro 58.3.

Vitamina B_6/piridoxina ou piridoxamina

Fontes principais. A vitamina B_6 é encontrada principalmente na carne, fígado, rins, cérebro, gema de ovo, leite, levedura de cerveja e cereais, além de ser sintetizada pela microbiota ruminal e intestinal em animais ruminantes e ruminantes.

Características físico-químicas. Esta vitamina é sensível à luz, ao calor e às soluções alcalinas.

Funções fisiológicas. A vitamina B_6 atua na forma de coenzimas como o fosfato piridoxal e o fosfato piridoxamina, as quais têm papel fundamental em muitas funções fisiológicas do organismo, como no metabolismo de proteínas, gorduras e carboidratos. Esta vitamina é importante, também, para o metabolismo de aminoácidos, sendo necessária principalmente na dieta de animais ruminantes, que necessitam de suplementação, sobretudo durante a fase de crescimento e reprodução.

Absorção. A vitamina B_6 é prontamente absorvida no intestino de ruminantes, de forma passiva, após a sua síntese ruminal e, embora também seja sintetizada no intestino (colo) de animais ruminantes, a vitamina proveniente desta via não é absorvida em quantidades suficientes.

A vitamina B_6 é relativamente mais tóxica do que outras vitaminas hidrossolúveis, quando incluída na ração em níveis maiores do que a necessidade normal de nutrientes, já que o mecanismo de absorção desta vitamina não é saturável, como ocorre, por exemplo, com a vitamina B_2.

Hipovitaminose B_6. Esta deficiência pode causar diminuição do crescimento animal, perda de peso, fraqueza muscular, irritabilidade, depressão, dermatite seborreica na pele ao redor dos olhos, nariz e boca, com formação de crostas, alopecia e anemia; nos animais mais jovens, podem ocorrer convulsões epileptiformes, sendo este efeito devido ao comprometimento da formação do ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (ver *Capítulo 9*), já que esta vitamina é parte integrante da enzima de síntese (glutamato-descarboxilase) deste neurotransmissor. Além dos distúrbios ligados ao sistema nervoso central, esta hipovitaminose pode causar anemia resistente ao ferro, dentre outras alterações. E, ainda, as deficiências de vitamina B_2 (riboflavina) e niacina (ácido nicotínico) podem resultar em níveis menores das formas ativas de vitamina B_6.

Em animais ruminantes com rúmen funcional, a deficiência de vitamina B_6 é rara, assim como ocorre com outras vitaminas do complexo B.

Hipervitaminose B_6. Altas doses desta vitamina podem causar anorexia, fraqueza muscular, ataxia e neuropatia sensorial periférica, levando a alterações locomotoras por lesões de nervos sensoriais. No ser humano, o excesso de vitamina B_6 pode resultar em disfunção do sistema nervoso sensorial.

Algumas das especialidades farmacêuticas contendo vitamina B_6 e/ou suas associações são apresentadas no Quadro 58.3.

Vitamina B_7/biotina

Fontes principais. A biotina é encontrada principalmente em vegetais, frutas, leite, tecidos animais em geral, farelo de arroz, levedura de cerveja e sementes.

Funções fisiológicas. Esta vitamina é necessária em muitas reações do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. É uma importante coenzima para as reações de carboxilação metabólica e participa da síntese de certas proteínas (como, por exemplo, a albumina) e da síntese e atividade de certas enzimas (como, por exemplo, a amilase).

Nos animais, a síntese microbiana intestinal de biotina é relativamente boa, porém, variável. Em ruminantes saudáveis a síntese ruminal e intestinal supre as necessidades fisiológicas desta vitamina. As aves necessitam

de grandes quantidades desta vitamina e, nos suínos, a biotina melhora o desempenho reprodutivo.

A biotina é essencial no processo de queratinização, ou seja, para a formação e integridade dos tecidos queratinizados (pele, pelos, unhas, cascos e chifres).

Os sinais mais importantes da deficiência de biotina aparecem no tegumento, entre outros, tais como, anorexia, perda de peso e até quadros neurológicos. De fato, relato de caso clínico de dermatose em cão foi descrito após resposta adequada à suplementação oral diária com biotina, durante 60 dias, sugerindo a importância desta vitamina como recurso terapêutico em distúrbios de queratinização.

Absorção. A biotina é bem absorvida no intestino. Os microrganismos do trato gastrintestinal sintetizam grande quantidade de biotina; contudo, a sua excreção é maior do que a ingestão.

Hipovitaminose B_7. Certas sulfas presentes em rações podem causar deficiência de biotina. Em ruminantes saudáveis a deficiência desta vitamina é rara. Porém, em bezerros, a deficiência de biotina pode induzir paralisia dos membros e, em vacas leiteiras, pode provocar casco mole e quebradiço.

Hipervitaminose B_7. A biotina não causa efeitos adversos evidentes, mas, em bovinos, pode haver maior dureza dos cascos.

Algumas das especialidades farmacêuticas contendo biotina e/ou suas associações são apresentadas no Quadro 58.3.

Vitamina B_9/ácido fólico ou folato ou folacina

Fontes principais. O ácido fólico é encontrado principalmente em fígado, rins, músculos, leite, queijo, espinafre, couve-flor, legumes e germe de trigo.

Funções fisiológicas. Esta vitamina é importante na formação de purinas e pirimidinas necessárias para a biossíntese de ácidos nucleicos (DNA e RNA), os quais são essenciais para a reprodução e divisão celular.

O ácido fólico tem função essencial como vitamina antianemia, pois participa da formação do grupo heme (proteína que contém ferro e está presente na hemoglobina), além de ser importante como fator de crescimento animal e na formação dos aminoácidos tirosina, ácido glutâmico e metionina, dentre outras funções.

Esta vitamina é essencial na produção do material genético, proteínas do sistema imunitário e na síntese proteica. É um agente promotor do crescimento mais relevante que a vitamina B_{12}, sendo também importante para a maturação dos eritrócitos.

Há maior necessidade de ácido fólico durante a prenhez e a lactação; além disso, as sulfas frequentemente adicionadas em rações comerciais para aves aumentam a necessidade de ácido fólico nestes animais.

Absorção. A absorção de ácido fólico ocorre na mucosa intestinal.

Armazenamento. A maior parte do ácido fólico do organismo é armazenada no fígado.

Eliminação. O ácido fólico livre e seus subprodutos de biotransformação são excretados na bile, promovendo importante circulação êntero-hepática desta vitamina, com grande perda desta pelas fezes.

Hipovitaminose B_9. A deficiência de ácido fólico pode causar anemia megaloblástica ou microcítica (principalmente durante a prenhez), com o aparecimento de hemácias (ou eritrócitos) grandes e imaturas e diminuição dos níveis de hemoglobina e do número de plaquetas e leucócitos; esta anemia por deficiência de ácido fólico pode ser clinicamente mais grave quando associada à hipovitaminose B_{12}. Também podem ocorrer glossite, diarreia e diminuição do crescimento do animal.

Em animais ruminantes com rúmen funcional, a deficiência de ácido fólico é rara. Todavia, os bezerros são mais vulneráveis e podem necessitar de suplementação, pois ainda possuem biota microbiana pouco desenvolvida.

Hipervitaminose B_9. O ácido fólico é uma vitamina muito pouco tóxica, razão pela qual não são observadas alterações clínicas por excesso de ácido fólico.

Algumas das especialidades farmacêuticas contendo ácido fólico e/ou suas associações são apresentadas no Quadro 58.3.

Vitamina B_{12}/cianocobalamina

Fontes principais. A vitamina B_{12} só ocorre em fontes alimentares de origem animal, sendo encontrada principalmente em fígado, rins, coração e gema de ovo. É a única vitamina sintetizada na natureza apenas por microrganismos do trato

intestinal.

Características físico-químicas. É uma vitamina bastante sensível ao calor.

Funções fisiológicas. A vitamina B_{12} tem ação nas células do sistema nervoso, medula óssea e trato gastrintestinal, exercendo importantes funções como síntese de ácidos nucleicos (DNA e RNA, assim como o ácido fólico), formação de eritrócitos (é essencial na eritropoese), manutenção e integridade do tecido nervoso e biossíntese de grupos metil ($-CH_3$). Esta vitamina participa também do metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas e das reações de redução para formação do grupo sulfidrila (-SH).

A vitamina B_{12} é essencial, ainda, para o crescimento animal, a reprodução e a produção e fertilidade de ovos. Todas as espécies animais ruminantes necessitam de vitamina B_{12} na ração, embora as quantidades necessárias sejam menores quando há fontes microbianas desta vitamina no ambiente (como no esterco e estrume) e síntese bacteriana no trato gastrintestinal.

Absorção. A vitamina B_{12} é sintetizada pela microbiota intestinal nos animais ruminantes e pelos microrganismos do rúmen nos animais ruminantes, sendo absorvida principal ou exclusivamente no intestino. A síntese ruminal desta vitamina é altamente dependente de cobalto, elemento cujas maiores concentrações são encontradas no fígado, principal órgão de estocagem dessa vitamina.

Armazenamento. A vitamina B_{12} é acumulada no fígado.

Hipovitaminose B_{12}. A deficiência desta vitamina pode causar anemia, fraqueza muscular, perda de peso, apatia, alterações nervosas e parestesia de extremidades. Ainda, a hipovitaminose B_{12} parece estar relacionada com a esclerose múltipla e, associada à carência de ácido fólico, pode causar transtornos neurológicos e psiquiátricos, tais como depressão, demência e mielopatia desmielinizante.

Em suínos, podem ocorrer anemia macrocítica hipercrômica, dermatite, alterações reprodutivas e neuropatia.

Em aves, pode levar à formação anormal da penugem e, nos animais em geral, pode causar alteração no crescimento e na prole animal, além de alterações hematopoéticas e reprodutivas.

Em bovinos, a deficiência de vitamina B_{12} ocorre somente na presença de deficiência de cobalto, que é um componente essencial da estrutura molecular desta vitamina.

Hipervitaminose B_{12}. É rara, pois esta vitamina é considerada segura.

Algumas das especialidades farmacêuticas contendo vitamina B_{12} e/ou suas associações são apresentadas no Quadro 58.3.

Vitamina C/ácido ascórbico

Fontes principais. A vitamina C é encontrada principalmente em certos vegetais como o tomate, em vegetais folhosos como a couve-flor e a alface, nas frutas cítricas e no fígado animal.

Características físico-químicas. A vitamina C é a mais instável de todas as vitaminas, sendo destruída por oxidação e durante a estocagem, processamento e cocção dos alimentos; é relativamente estável à temperatura ambiente, mas em solução aquosa pode sofrer degradação por oxidação.

Funções fisiológicas. A vitamina C também é uma importante substância antioxidante para o organismo e uma das suas principais funções é a de cofator para a síntese e manutenção do colágeno (substância que liga as células do organismo). Em certas condições, como durante a ocorrência de doenças e aumento da temperatura ambiental, há necessidade de suplementação exógena de vitamina C para os animais.

A vitamina C é também essencial para a formação e a manutenção de tecido conjuntivo, ossos, cartilagens e dentina, além de ter ação imune estimulante (estimula a fagocitose, a formação de anticorpos etc.); a sua suplementação na dieta melhora a resistência do animal às doenças (quando em níveis mais altos) e controla o estresse pelo calor e pelo frio (quando em níveis mais baixos), o que pode reduzir a mortalidade e aumentar a produtividade animal.

Além da sua função como vitamina, é também usada como um agente que auxilia na “destoxificação” em intoxicações exógenas e, na prática médico-veterinária, pode ser usada parenteralmente em certos casos de esterilidade de bovinos e equinos. A vitamina C participa, ainda, do metabolismo dos aminoácidos tirosina e triptofano, dos lipídios e do ácido fólico; do controle do colesterol e da integridade de dentes, ossos e vasos

sanguíneos.

Estudos têm mostrado que a vitamina C tem efeito hepatoprotetor em animais e no ser humano, atenuando os efeitos de várias substâncias tóxicas no fígado; este efeito é sinérgico com outros antioxidantes, como a vitamina E e o zinco.

Por sua ação no sistema imune, a vitamina C, assim como as vitaminas lipossolúveis A, D e E, tem papel imunomodulador, sobretudo, em aves e, ao estimular as funções imunológicas, torna esses animais mais resistentes a infecções, melhorando seu desempenho e bem-estar. Ressalte-se que, em aves, as vitaminas também contribuem para o maior desempenho produtivo, a melhor conversão alimentar e a qualidade da carne de frangos de corte, a melhora dos níveis de eclodibilidade dos ovos e o melhor desenvolvimento dos pintinhos.

Na terapêutica, a vitamina C é essencial para absorção e movimentação do ferro, participando como um coadjuvante no tratamento das anemias ferroprivas.

Absorção. Parece que a absorção oral da vitamina C é menor em ruminantes e equinos, em razão, por exemplo, da destruição desta vitamina por ação microbiana. Nos demais animais domésticos e no rato parece que a absorção desta vitamina ocorre por processo passivo, primariamente no íleo. No ser humano e na cobaia, a absorção máxima ocorre no duodeno. A absorção da vitamina C pode diminuir com a idade.

Biotransformação. Varia com a espécie animal e depende da via de administração e da quantidade ingerida.

Eliminação. A eliminação dos subprodutos da bio-transformação da vitamina C ocorre primariamente pela urina.

Hipovitaminose C. Os primeiros sinais da deficiência de vitamina C caracterizam o quadro de escorbuto, doença que causa perda de peso, apatia, fadiga, dores nas articulações e musculatura, irritabilidade, pequenas hemorragias na pele, anemia e fragilidade óssea, dentre outros sinais clínicos. Nos casos mais graves, esta deficiência pode causar hemorragias internas e degeneração de fibras musculares, incluindo aquelas do coração, levando a falha cardíaca e risco de morte súbita.

Em ruminantes, não está bem definida a real necessidade de vitamina C para o melhor desempenho desses animais.

Hipervitaminose C. Ao contrário da afirmação de Linnus Pauling (1970), grandes doses de vitamina C podem causar muitos sinais ou sintomas tóxicos em animais de laboratório e no ser humano. Assim, foram descritos: oxalúria, uricosúria, hipoglicemia, excessiva absorção de ferro, diarreia, reações alérgicas, destruição de vitamina B_{12}, interferência no sistema oxidase de função mista no fígado e aumento da atividade de enzimas de degradação de ácido ascórbico.

Algumas das especialidades farmacêuticas contendo vitamina C e/ou suas associações são apresentadas no Quadro 58.3.

Colina

Fontes principais. A colina é encontrada principalmente em ovos, germe de trigo, levedura de cerveja e fígado. A síntese hepática de colina pode suprir as necessidades dos animais.

Funções fisiológicas. A classificação da colina como vitamina é questionada, pois não é considerada uma vitamina verdadeira, mas um importante nutriente, cuja suplementação é necessária em animais.

É uma substância vital para a prevenção da esteatose hepática (“fígado gorduroso”), para a transmissão de impulsos nervosos, uma vez que participa da síntese de acetilcolina, e para o metabolismo de lipídios.

Apesar de ser sintetizada pelo fígado, a colina pode ser insuficiente para as aves em fase de crescimento rápido ou para os animais jovens de outras espécies, com rações deficientes em grupos metil ($-CH_3$).

No ser humano, a colina pode ser administrada como precursor de acetilcolina, em pacientes com alterações do sistema nervoso e doenças mentais.

Deficiência de colina. Os principais sinais clínicos observados nesta deficiência são a diminuição do crescimento animal e a esteatose hepática, exceto em aves e perus, os quais desenvolvem principalmente a perose (deslocamento de tendões). Ainda, demonstrou-se a ocorrência de lesões hemorrágicas nos rins e em outros órgãos de ratos jovens. Esta deficiência já foi induzida experimentalmente em bezerros, os quais tornaram-se fracos; em novilhos, a suplementação de colina na ração produziu aumento no ganho de peso diário.

Excesso de colina. É uma vitamina pouco tóxica.

Algumas das especialidades farmacêuticas contendo colina e/ou suas associações são apresentadas no

Quadro 58.3.

BIBLIOGRAFIA

Abu, J.; Batuwangala, M.; Hebert, K.; Symonds, P. Retinoic acid and retinoid receptors: potential chemopreventive and therapeutic role in cervical cancer. *Lancet Oncol.*, v. 6, p. 712-720, 2005.

Adikwu, E.; Deo, O. Hepatoprotective effect of vitamin C (ascorbic acid). *Pharmacol Pharm.*, v. 4, p. 84-92, 2013.

Barragan, M.; Good, M.; Kolls, J.K. Regulation of dendritic cell function by vitamin D. N*utrients.*, v. 7, p. 8127-8158, 2015.

Barros, C.S.L. Deficiência de selênio e vitamina E. In: Riet-Correa, F.; Schild, A. L.; Lemos, R. A. A.; Borjes, J. R. (Ed.). *Doenças de ruminantes e equídeos*. v. 2. Santa Maria: Palotti; 2007. p. 257-262.

Berger, S. Kazimierz (Casimir) Funk – pioneer in vitaminology – 101 anniversary of his discovery – special note. *Pol J Food Nutr Sci.*, v. 63, p. 201-205, 2013.

Boneti, R.S.; Fagundes, R.B. Vitamina D e câncer. *Revista da AMRIGS*, v. 57, p. 71-77, 2013.

Blomhoff, R. Overview of vitamin A metabolism and function. *In*: Blomhoff, R. (Ed.). *Vitamin A in health and disease*. New York: Marcel Dekker; 1994. p. 1-35.

Bottiglieri, T. Folate, vitamin B_{12}, and neuropsychiatric disorders. *Nutr Rev.*, v. 54, p. 382-390, 1996.

Burri, B. J. Betacarotene and human health: a review of current research. *Nutr Res.*, v. 17, p. 547-580, 1997.

Cardoso, A.L.S.P.; Tessari, E.N.C. Interação entre imunidade e nutrição das aves: revisão de literatura. *Rev Cient Med Vet.*, n. 24, p. 1-20, 2015. Disponível em <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/spIIluwtcZYWUvo_2015-3-24-14-38-5.pdf>. Acesso em 04 Nov 2015.

Castro, L.C.G. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, v. 55, p. 566-575, 2011.

Chew, B. P. Antioxidant vitamins affect food animal immunity and health. *J Nutr.*, v. 125, p. 1804S-1808S, 1995.

Chew, B. P.; Park, J. S. Carotenoid action on the immune response. *J Nutr.*, v. 134, p. 257S-261S, 2004.

Ensminger, A.H.; Ensminger, M.E.; Konlande, J.E.; Robson, J.R.K. *Foods & nutrition encyclopedia*. v. 2. Boca Raton: CRC Press, 1994. 2415 p.

Finch, J.M.; Turner, R.J. Effects of selenium and vitamin E on the immune responses of domestic animals. *Res Vet Sci.*, v. 60, p. 97-106, 1996.

Fraser, D.R. Vitamin D. *Lancet*, v. 345, p. 104-107, 1995.

Gaby, S.K.; Bendich, A.; Singh, V.N.; Machlin, L.M. *Vitamin intake and health: a scientific review*. New York: Marcel Dekker; 1991. 217 p.

Garcia-Alonso, I.; Palomares, T.; Alonso-Varona, A.; Castro, B.; Del Olmo, M.V.; Mendez, J. Effects of all-trans retinoic acid on tumor recurrence and metastasis. *Rev Esp Enferm Dig.*, v. 97, p. 240-248, 2005.

Gianello, R.; Libinaki, R.; Azzi, A.; Gavin, P.D.; Negis, Y.; Zingg, J.M.; Holt, P.; Keath, H.H.; Griffey, A.; Samllridge, A.; West, S.M.; Ogru, E. Alpha-tocopheryl phosphate: a novel, natural form of vitamin E. *Free Radic Biol Med.*, v. 39, p. 970-976, 2005.

Gonçalves Jr., L.P.; Souza, J.G.S.; Mendonça, P.P. Necessidade dos peixes em vitaminas. *Rev Eletrônica Nutritime*, v. 12, p. 3925-3935, 2015. Disponível em <http://nutritime.com.br/home/?pg=revista_nutritime&id=98>. Acesso em 12 Dez 2015.

Harvey, R.G. Skin disease. In: Wills, J.M.; Simpson, K.W. (Eds.). *The Waltham book of clinical nutrition of the dog & cat*. Oxford: Pergamon; 1994, p. 425-444.

Hidiroglou, M.; Batra, T.R.; Ivan, M.; Markham, F. Effects of supplemental vitamins E and C on the immune responses of calves. *J Dairy Sci.*, v. 78, p. 1578-1583, 1995.

Holcombe, H.; Parry, N.M.; Rick, M.; Brown, D.E.; Albers, T.M.; Refsal, K. *et al*. Hypervitaminosis D and metastatic calcification in a colony of inbred strain 13 guinea pigs, Cavia porcellus. *Vet Pathol.*, v. 52, p. 741-751, 2015.

Ikeda, S.; Kitagawa, M.; Imai, H. Yamada, M. Review – the roles of vitamin A for cytoplasmic maturation of bovine oocytes. *J Reprod Dev.*, v. 51, p. 23-35, 2005.

Kandil, O.M.; Abou-Zeina, H.A. Effect of parenteral vitamin E and selenium supplementation on immune status of dogs vaccinated with subunit and somatic antigens against *Taenia hydatigena*. *J Egypt Soc Parasitol.*, v. 35, p. 537-550, 2005.

Kumar, A.; Malhotra, P. Vitamin D: pharmacology of an essential micronutrient. *J Int Med Sci Acad.*, v. 27, p. 226-228, 2014.

Lichtensteina, A.; Ferreira-Júnior, M.; Sales, M.M.; Aguiar, F.B.; Fonseca, L.A.M.; Sumita, N.M. *et al*. Vitamina D: ações

extraósseas e uso racional. *Rev Assoc Med Bras.*, v. 9, p. 495-506, 2013.

Lotan, R. Retinoids in cancer chemoprevention. *FASEB J.*, v. 10, p. 1031-1039, 1996.

Machlin, L.J. (Ed.). *Handbook of vitamins*. New York: Marcel Dekker; 1991. 595 p.

Masakado, M.; Umeda, F.; Yamauchi, T.; Ono, Y.; Kunisaki, M.; Nawata, H. Vitamin E restores the glucose-induced impairment of vascular endothelial cell replication. *J Clin Biochem Nutr.*, v. 19, p. 1-7, 1995.

Liu, A.S.; Weissmann, A.; Armstrong, E.J.; Tashjian Jr., A.H. Farmacologia da homeostasia do mineral ósseo. In: Golan, D.E.; Tashjian Jr., A.H., Armstrong, E.J.; Armstrong, A. W. (Eds.). *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p. 510-526.

McLellan, G.J.; Cappello, R.; Mayhew, I.G.; Elks, R.; Lybaert, P.; Watte, C.; Bedford, P.G. Clinical and pathological observations in English Cocker Spaniels with primary metabolic vitamin E deficiency and retinal pigment epithelial dystrophy. *Vet Rec.*, v. 153, p. 287-292, 2003.

Mendonça Jr., A.F.; Braga, A.P.; Rodrigues, A.P.M.S.; Sales, L.E.M. Vitaminas: uma abordagem prática de uso na alimentação de ruminantes. *ACSA – Agropec. Cient. Semi-Árido*, v. 6, p. 1-16, 2010.

Mitsioulis, A.; Bansemer, P.C.; Koh, T.S. Relationship between vitamin B_{12} and cobalt concentrations in bovine liver. *Austr Vet J.*, v. 72, p. 70, 1995.

National Research Council. *Vitamin tolerance of animals*. Washington DC: National Academy Press; 1987. 96 p.

Nelson, C.D.; Reinhardt, T.A.; Lippolis, J.D.; Sacco, R.E.; Nonnecke, B.J. Vitamin D signaling in the bovine immune system: a model for understanding human vitamin D requirements. *Nutrients*, v. 4, p. 181-196, 2012.

Nogueira, S.P.; Brunetto, M.A.; Jeremias, J.T.; Gomes, M.O.S.; Teshima, E.; Carciofi, A.C. Dermatose responsiva à biotina em cão. *Ciênc Rural*, v. 40, p. 682-685, 2010.

Peixoto, P.V.; Klem, M.A.P.; França, T.N.; Nogueira, V.A. Hipervitaminose D em animais. *Pesq Vet Bras.*, v. 32, p. 573-594, 2012.

Pesillo, S.A.; Freeman, L.M.; Rush, J.E. Assessment of lipid peroxidation and serum vitamin E concentration in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *Am J Vet Res.*, v. 65, p. 1621-1624, 2004.

Roeder, R.A. Beyond deficiency: new views of vitamins in ruminant nutrition and health: an overview. *J Nutr.*, v. 125, p. 1790S-1791S, 1995.

Ross, A.C.; Stephensen, C.B. Vitamin A and retinoids in antiviral responses. *FASEB J.*, v. 10, p. 979-985, 1996.

Sarni, R.O.S.; Souza, F.I.S.; Cocco, R.R.; Mallozi, M.C.; Solé, D. Micronutrientes e sistema imunológico. *Rev Bras Alerg Imunopatol.*, v. 33, p. 8-13, 2010.

Schelling, G.T.; Roeder, R.A.; Garber, M.J.; Pumfrey, W.M. Bioavailability and interaction of vitamin A and vitamin E in ruminants. *J Nutr.*, v. 125, p. 1799S-1803S, 1995.

Schwartz, J.L. The dual roles of nutrients as antioxidants and prooxidants: their effects on tumor cell growth. *J Nutr.*, v. 126 (Suppl. 4S), p. 1221S-1227S, 1996.

Seimiya, Y.; Okada, K.; Ohshima, K.; Murakami, R.; Hunayama, Y.; Haritani, M.; Hamaoka, T. Leukomyelopathy in ataxic calves. *J Vet Med Sci.*, v. 57, p. 177-181, 1995.

Shearer, M.J. Vitamin K. *Lancet*, v. 345, p. 229-234, 1995.

Skoumalova, A.; Rofina, J.; Schwippelova, Z.; Gruys, E.; Wilhelm, J. The role of free radicals in canine counterpart of senile dementia of the Alzheimer type. *Exp Gerontol.*, v. 38, p. 711-719, 2003.

Sobestiansky, J.; Barcellos, D. *Doenças dos suínos*. Goiânia: Cânone Editorial; 2007. 770 p.

Tomlinson, D.J.; Mülling, C.H.; Fakler, T.M. Invited review – formation of keratins in the bovine claw: roles of hormones, minerals, and vitamins in functional claw integrity. *J Dairy Sci.*, v. 87, p. 797-809, 2004.

Vinson, J.A.; Howard III, T.B. Inhibition of protein glycation and advanced glycation end products by ascorbic acid and other vitamins and nutrients. *J Nutr Biochem.*, v. 7, p. 659-663, 1996.

Yang, F.L.; Li, X.S. Role of antioxidant vitamins and trace elements in mastitis in dairy cows. *J Adv Vet Anim Res.*, v. 2, p. 1-9, 2015.

Wiedermann, U.; Tarkowski, A.; Bremell, T.; Hanson, L.A.; Kahu, H.; Dahlgren, U.I. Vitamin A deficiency predisposes to *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Immunit.*, v. 64, p. 209-214, 1996.

Wooden, G.R. Vitamin and trace mineral supplements: evaluating adequacy or excesses. *Equine Pract.*, v. 12, p. 15-22, 1990.

59

Nutracêuticos

Marcio Antonio Brunetto | Fabio Alves Teixeira | Brana Sanctos Alô Bonder | Caio Nogueira Duarte

INTRODUÇÃO

A ideia “deixe o alimento ser sua medicina e a medicina ser seu alimento” foi proposta por Hipócrates (460 a 377 a.C.), embora o termo **nutracêutico** tenha sido inicialmente mencionado apenas no final do século 20 para descrever a relação entre nutrição e farmacologia.

O termo nutracêutico origina-se da combinação dos termos nutriente/nutricional e farmacêutico. O nutracêutico não é um medicamento, mas a palavra foi originalmente criada para tratar das substâncias que podem ser administradas por via oral, do mesmo modo que os alimentos, para promover boa saúde.

O termo nutracêutico se refere, mais especificamente, ao nutriente ou ao composto bioativo, não medicamentoso, que é produzido ou extraído para ser concentrado em matriz não alimentar, em quantidades superiores àquelas em geral ingeridas nos alimentos. Ele apresenta a característica, quando administrado por via oral, de prevenir ou auxiliar no tratamento de alguma condição clínica, com o objetivo de melhorar a saúde e o bem-estar animal.

Já os **alimentos funcionais** são aqueles que melhoram ou afetam a função corporal, além do seu valor nutricional normal. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) define “alimentos funcionais e novos alimentos” como:

> “Alimentos semelhantes em aparência ao alimento convencional, consumido como parte da dieta usual, capaz de produzir efeitos metabólicos ou fisiológicos demonstráveis, úteis na manutenção de uma boa saúde física e mental, podendo auxiliar na redução do risco de doenças crônicas não transmissíveis, além de suas funções nutricionais básicas.”

Os avanços na área da Nutrologia Veterinária fazem com que os termos nutracêuticos e alimentos funcionais sejam cada vez mais discutidos e incorporados na rotina clínica, a ponto de instituições terem sido criadas com intuito de zelar pela qualidade, segurança e efetividade a longo prazo dos nutracêuticos veterinários. Assim, em 1996, foi criado o North American Veterinary Nutraceutical Council, seguido pelos canadenses que criaram a Nutraceuticals Alliance e os americanos criaram, ainda, o National Animal Supplement Council.

No presente capítulo foi dada ênfase aos nutracêuticos empregados em diversas situações da prática clínica veterinária com efeitos bastante promissores. Contudo, a decisão do médico-veterinário em prescrever a suplementação deve sempre basear-se nas evidências científicas, em estudos muito bem controlados, em relação aos efeitos benéficos e seguros desse composto. Deve-se atentar a isto, visto que há relatos ainda fundamentados apenas na percepção dos proprietários em relação à melhora do seu animal, sem comprovação da efetividade do nutracêutico. Assim, é importante conhecer as evidências dos possíveis benefícios do acréscimo dessas substâncias na dieta dos animais, para quando necessário, prescrevê-los corretamente e de

modo consciente.

CLASSES DE NUTRACÊUTICOS

São apresentados, a seguir, os nutracêuticos de maior interesse em Medicina Veterinária.

Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3

Os ácidos graxos são ácidos carboxílicos, cuja composição varia de dois átomos de carbono (ácido acético) a 24 átomos de carbono (ácido lignocérico). São classificados, de acordo com a saturação das ligações entre os carbonos, em saturados (todas as ligações entre carbonos são ligações simples), monoinsaturados (uma dupla ligação) e poli-insaturados (mais de uma dupla ligação). A localização da primeira dupla ligação, a partir do final da molécula (grupo metil ou ômega – ω) define a série, ou família, à qual pertence. De importância em Medicina Veterinária, têm-se os ácidos graxos poli-insaturados (AGP) ômega-6 e ômega-3.

Os AGPs ômega-6 e ômega-3 são considerados ácidos graxos essenciais, pois são necessários na dieta e não podem ser sintetizados por mamíferos. A ingestão de um não exclui a necessidade do outro, porque ômega-6 não pode ser convertido em ômega-3 e vice-versa (*i. e.*, o ácido γ-linolênico não pode ser convertido em ácido linoleico). As dietas típicas para gatos, cães e seres humanos são compostas principalmente de AGPs ômega-6. No entanto, a modificação dietética ou a suplementação com AGPs ômega-3 pode aumentar significativamente as concentrações de ômega-3 no sangue e nos tecidos. Como os ômegas-3 e os ômegas-6 competem entre si pelas enzimas necessárias para seu metabolismo, quanto mais ômega-3 na dieta, maior quantidade será utilizada e incorporada nas membranas celulares.

Os principais AGPs da família ômega-3 são os ácidos α-linolênico (ALA), eicosapentaenoico (EPA) e docosa-hexaenoico (DHA), sendo o EPA e o DHA os principais AGPs ômega-3 que apresentam efeitos terapêuticos em cães, em gatos e em seres humanos. O ALA é precursor do EPA e DHA. As enzimas Δ-6-dessaturase, elongase e Δ-5-dessaturase são responsáveis pela conversão do ALA em EPA e a elongase e Δ-4-dessaturase, pela conversão do EPA em DHA. Os cães e os seres humanos podem converter o ALA em DHA, mas a taxa de conversão é baixa (< 10%). Nos gatos, devido à pequena quantidade da enzima hepática Δ-6-dessaturase, não ocorre a conversão de ácidos graxos das famílias ômega-3 e 6 em grau significativo; dessa forma, os ácidos linoleico e araquidônico são considerados ácidos graxos essenciais para os gatos em comparação com a maioria das espécies animais que apenas apresentam necessidade dietética de ácido linoleico. Portanto, a ingestão de EPA e DHA é necessária tanto para cães quanto para gatos, para se alcançarem concentrações adequadas de AGPs ômega-3.

O mecanismo de ação exato dos AGPs não é totalmente conhecido. Estes apresentam diversas funções nas células, sendo as principais a atuação como fonte de energia, como componentes estruturais da membrana celular e como precursores dos eicosanoides. Na membrana celular participam como parte integral de sua estrutura lipoproteica. Os AGPs são incorporados à estrutura dos fosfolipídios e, assim, têm papel essencial para que a membrana celular mantenha fluidez e permeabilidade adequadas. Apresentam papel na secreção e regulação dos hormônios hipotalâmicos e da pituitária, e são compostos-chave nos processos inflamatórios e imunes.

Um dos principais efeitos benéficos dos AGPs ômega-3 é o fato de que os eicosanoides derivados de seu metabolismo são menos inflamatórios. Os eicosanoides derivados do ácido araquidônico são das séries 2 e 4 (p. ex., prostaglandina E2, leucotrieno B4), e os eicosanoides derivados do EPA são das séries 3 e 5 (p. ex., prostaglandina E3, leucotrieno B5). Além da produção de eicosanoides menos inflamatórios, os AGPs ômega-3 também reduzem a produção dos mediadores inflamatórios que podem estar elevados na insuficiência cardíaca, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), a interleucina 1β (IL-1β), a interleucina 6 (IL-6), o fator de transcrição κB (NF-κB), e as espécies reativas do oxigênio. Neste sentido, verificou-se que cães com diagnóstico de linfoma multicêntrico apresentaram redução nas concentrações circulantes de TNF-α após a suplementação de EPA e DHA.

A maioria dos benefícios da suplementação dos AGPs ômega-3 ocorre somente após alcançar o pico de concentração no plasma e nos tecidos. As concentrações plasmáticas aumentam significativamente após 1

semana do início da suplementação, mas são necessárias de 4 a 6 semanas para alcançar o pico da sua concentração no plasma. A dose ideal de ácidos graxos ômega-3 ainda não é conhecida para o ser humano ou para cães e gatos e varia de acordo com a doença em questão.

A suplementação de EPA e DHA em cães e gatos é realizada por meio da administração de óleo de peixe, normalmente disponível sob a forma de cápsulas ou líquido. Existem no comércio várias marcas de óleo de peixe com diferentes concentrações de EPA e DHA. Uma formulação comumente encontrada é a de cápsulas de 1 g de óleo de peixe que contêm aproximadamente 180 mg de EPA e 120 mg de DHA.

Embora seja comum a administração do óleo de fígado de bacalhau para o fornecimento dos ácidos graxos ômega-3, este apresenta menor concentração e proporções diferentes de EPA e DHA. Assim, ao contrário da proporção de 1,5 de EPA para 1 de DHA, encontrada na maioria dos óleos de peixe, 1 g de óleo de fígado de bacalhau contém apenas 69 mg de EPA e 110 mg de DHA e resulta em relação EPA:DHA de 0,6:1. Deve-se considerar, ainda, que o óleo de fígado de bacalhau é rico em vitaminas A e D (1 g contém 1.000 UI de vitamina A e 100 UI de vitamina D); dessa forma, o uso do óleo de fígado de bacalhau para atender às doses recomendadas de EPA e DHA pode causar hipervitaminose A e D.

Outro produto empregado para o fornecimento de EPA e DHA é o óleo de linhaça, pois é conhecido por seu alto teor de AGP ômega-3; no entanto, seus ácidos graxos estão na forma de ALA. Como mencionado anteriormente, a conversão do ALA em EPA e DHA é ineficiente em cães e em seres humanos, e é praticamente inexistente em gatos. Portanto, também o uso do óleo de linhaça com o objetivo de fornecer EPA e DHA, no alimento ou como suplemento, não é recomendado para cães e gatos.

Efeitos dos AGPs ômega-3 no sistema cardiovascular

A insuficiência cardíaca é conhecida atualmente por ser uma doença inflamatória associada à produção elevada de eicosanoides e outros mediadores inflamatórios. Os cães com insuficiência cardíaca apresentam deficiência plasmática relativa de EPA e DHA em comparação com animais saudáveis. Um estudo em cães com insuficiência cardíaca secundária à cardiomiopatia dilatada demonstrou que, após 8 semanas de suplementação com óleo de peixe (25 mg/kg de EPA e 18 mg/kg de DHA), estes animais apresentaram normalização da deficiência plasmática de AGP ômega-3, redução significativa nas concentrações plasmáticas de IL-1 e prostaglandina E2, e redução da perda de massa muscular em comparação com o grupo placebo. A suplementação de óleo de peixe por via oral em cães promoveu aumento nas concentrações plasmáticas de EPA, DHA e de outros AGPs da família ômega-3 e diminuição do ácido araquidônico, AGPs da família ômega-6 e da relação ômega-6:ômega-3.

Estudo realizado com cães da raça Boxer acometidos por cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD), suplementados com óleo de peixe, óleo de linhaça ou óleo de girassol (grupo-controle) mostrou que apenas animais do grupo que recebeu óleo de peixe apresentaram redução significativa do número de complexos ventriculares prematuros. Um dos critérios de avaliação do efeito de agentes antiarrítmicos é a sua capacidade de reduzir em mais de 85% a frequência de uma arritmia. Os cães que receberam óleo de linhaça e seis dos oito cães do grupo-controle apresentaram redução no número de complexos ventriculares prematuros (VPCs); entretanto, apenas um cão dos dois grupos apresentou mais de 85% de redução no número de VPCs após as 6 semanas de suplementação. Esse estudo permitiu verificar que a administração de óleo de peixe, na dose diária de 780 mg/dia de EPA e 497 mg/dia de DHA, diminuiu as arritmias ventriculares em cães da raça Boxer com CAVD, enquanto a suplementação de ALA (óleo de linhaça) não resultou em mudança significativa no número de VPCs.

A maioria dos estudos em seres humanos tem avaliado o efeito dos ômegas-3 nas arritmias ventriculares, mas publicações recentes também têm demonstrado benefícios do emprego dos AGP ômega-3 na redução das fibrilações atriais. Dois estudos epidemiológicos apontaram que a alta ingestão de peixe ou altas concentrações circulantes de ácidos graxos ômega-3 foram associadas a menor frequência de fibrilação atrial. Ainda, um estudo randomizado, em seres humanos, com grupo-controle, suplementado com AGP ômega-3 após cirurgia de revascularização do miocárdio em 160 indivíduos, demonstrou redução significativa de fibrilação atrial pós-operatória. Apesar dos resultados positivos, os efeitos dos ômegas-3 nas arritmias parecem ser modestos; portanto, estes ácidos graxos devem ser vistos apenas como complemento ao tratamento para cães com

arritmias significativas.

Os ácidos graxos ômega-3 reduzem a agregação plaquetária como resultado da produção do tromboxano A3 e B5. Este efeito poderia ser particularmente útil em gatos com doença cardíaca com risco de formação de trombos; entretanto, não existe nenhum estudo clínico que demonstre este efeito em cães e gatos. A maioria dos trabalhos experimentais realizados com cães e gatos saudáveis não mostrou efeito do EPA e DHA na redução da agregação plaquetária. Apenas um estudo experimental realizado com gatos revelou resultados pouco expressivos, como menor pico de agregação plaquetária e maior tempo de sangramento, naqueles animais do grupo que recebeu dieta suplementada com ácidos graxos ômega-3. Dessa forma, são necessários mais estudos clínicos para a avaliação do efeito antiplaquetário do EPA e DHA em gatos com cardiomiopatia e predisposição à formação de trombos.

Os AGPs ômega-3 podem ter benefícios em estágios iniciais das doenças cardíacas (p. ex., cardiomiopatia dilatada, doença valvar crônica, cardiomiopatia hipertrófica), devido aos seus inúmeros efeitos positivos no sistema cardiovascular, mas há necessidade de mais estudos para melhor avaliar seu uso nestas doenças. A dose recomendada atualmente para cães e gatos com doença cardíaca é de 40 mg/kg de EPA e 25 mg/kg de DHA por dia. No entanto, deve-se considerar que as dietas comerciais, após a ingestão pelos cães e gatos, geralmente não chegam à concentração recomendada de EPA e DHA. Para atender à dose necessária dos AGPs (*i. e.*, 40 mg/kg de EPA + 25 mg/kg de DHA), o alimento precisaria conter entre 80 e 150 mg/100 kcal de EPA + DHA, dependendo do tamanho do animal e da quantidade de alimento ingerido. Se a dieta comercial não atende aos teores recomendados de EPA e DHA, recomenda-se a suplementação de óleo de peixe. Considerando a formulação mais comumente encontrada é de 180 mg de EPA e 120 mg de DHA por cápsula de 1 g, nesta concentração, o óleo de peixe como suplementação pode ser administrado na dose de uma cápsula para cada 4,5 kg de peso corporal por dia.

Efeito dos AGPs ômega-3 na doença renal crônica

Estudos realizados em animais com doença renal crônica demostraram efeito renoprotetor dos AGPs ômega-3. A suplementação de EPA e DHA promoveu diminuição da pressão glomerular, redução da excreção renal dos eicosanoides da série 2, diminuição das lesões glomerulares, auxiliou no controle da proteinuria, retardou a progressão da doença e aumentou a sobrevida de cães com doença renal crônica. Cães que foram parcialmente nefrectomizados e suplementados com óleo de peixe apresentaram lesões glomerulares menos graves e menor prevalência de glomeruloesclerose do que aqueles animais do grupo-controle. A dose recomendada para alcançar os efeitos benéficos dos AGPs ômega-3 em pacientes com doença glomerular é mais elevada do que cães e gatos com doença cardíaca. Assim, para estes animais apresentando doença glomerular recomenda-se a dose de 250 a 500 mg de EPA + DHA/kg/dia.

Efeito dos AGPs ômega-3 nas doenças articulares

Existem evidências consistentes de que o uso de AGPs ômega-3 auxilia no controle da dor e na melhora da claudicação em cães com osteoartrite. Uma revisão sistemática recente avaliou a eficácia do uso de nutracêuticos na osteoartrite de cães e gatos. Nesse estudo, foram analisados 16 artigos relacionados, concluindo-se que a suplementação de AGPs ômega-3 promove menor dor e claudicação em cães com osteoartrite; porém, este resultado não pode ser aplicado também a felinos, devido ao fato de haver apenas um estudo clínico com esta espécie, sendo, portanto, necessário mais estudos para melhor avaliar os possíveis efeitos benéficos dos AGPs nas doenças articulares dos gatos.

A dose recomendada para cães com osteoartrite é de 230 mg de EPA + DHA/kg de peso metabólico [(peso corporal)^{0,75} para cães e (peso corporal)^{0,67} para gatos].

Efeito dos AGPs ômega-3 nas dermatopatias

Os AGPs ômega-3 são amplamente utilizados no tratamento das alergopatias, como a dermatite alérgica (causada pela picada de pulga), hipersensibilidade alimentar e atopia. Verifica-se clinicamente que estes compostos atuam no controle do prurido e da alopecia e auxiliam na melhora da qualidade do pelame. A dose proposta varia de 40 a 85 mg de EPA/kg e 25 a 55 mg de DHA/kg/dia.

Outros usos clínicos dos AGPs ômega-3

O EPA e DHA são empregados no tratamento da hiperlipidemia em cães. Quando as dietas com baixa gordura não são suficientes para o controle da hipertrigliceridemia, o óleo de peixe pode ser associado para reduzir a concentração plasmática de triglicerídios. A dose recomendada é semelhante àquela utilizada para cães cardiopatas, porém há na literatura recomendações de doses mais altas, chegando a 200 mg de EPA + DHA/kg de peso corporal quando a dose inicial não surte efeito satisfatório.

A suplementação de EPA e DHA por meio do óleo de peixe também pode ser indicada em cães com neoplasias para modular a produção de citocinas inflamatórias e auxiliar no tratamento da caquexia. Cães com linfoma suplementados com óleo de peixe apresentaram aumento na sobrevida.

Há um relato de caso na literatura do uso do óleo de peixe no tratamento da epilepsia idiopática em uma cadela da raça Dogue-alemão de 2 anos de idade. O tratamento apenas com fenobarbital não estava controlando as convulsões, sendo então associada a suplementação de 2 g de óleo de peixe por dia. Após a associação entre o fenobarbital e o nutracêutico, houve redução de 85% das crises convulsivas.

Existem especulações de que o uso de EPA e DHA pode ser benéfico no controle da inflamação da doença intestinal inflamatória, entretanto, não há nenhum estudo clínico que comprove esse fato; portanto, o uso do óleo de peixe nessa doença é empírico, e a dose recomendada é a mesma utilizada para cães com atopia.

Efeitos adversos dos AGPs ômega-3

Os efeitos adversos dos AGPs ômega-3 são dose-dependentes, sendo observados em pacientes que recebem doses muito elevadas. Os efeitos colaterais citados na literatura são vômito e diarreia, mas também pode ocorrer diminuição da agregação plaquetária, aumento da peroxidação lipídica e formação de radicais livres, bem como intoxicação por metais pesados (observado quando o óleo de peixe é utilizado por longos períodos), em particular, como o mercúrio. Em Medicina Veterinária não há conhecimento de relatos científicos de efeitos adversos comprovadamente causados pela suplementação com óleo de peixe. Na experiência prática dos autores, observaram-se casos de diarreia, ganho de peso e prurido.

Probióticos e pré-bióticos

No *Capítulo 52* são apresentados em detalhes as características e modo de ação dos pré-bióticos e probióticos, bem como seus usos nas diferentes espécies animais. Deve ser salientado que as pesquisas sobre o uso de probióticos e pré-bióticos são mais numerosas em animais de produção do que em cães e gatos. Neste capítulo são abordados os usos desses agentes em cães e gatos.

Em particular, em uma metanálise realizada sobre os efeitos dos pré-bióticos em cães, verificou-se que os pré-bióticos não interferem na ingestão de nutrientes, bem como na digestibilidade aparente, com exceção da proteína bruta, que apresentou tendência a redução quadrática na digestibilidade; já com relação aos produtos da fermentação intestinal (ácido acético, propiônico e butírico), verificaram-se aumento quadrático, comportamento similar a *Bifidobacterium* spp. e aumento linear para *Lactobacillus* spp. Foi relatado ainda que a inclusão de 1,4% de pré-bióticos parece ser efetiva em modular a concentração fecal de *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. e produtos da fermentação intestinal. É importante salientar que esse estudo utilizou-se de trabalhos com diferentes fontes pré-bióticas [fruto-oligossacarídeos (FOS), inulina, isomalto-oligossacarídeos (IMO), parede celular de levedura (PCL), xilo-oligossacarídeos (XOS), mananoligossacarídeos (MOS) e arabinogalactana], e é sabido que as inclusões mínimas para efetividade difere entre as fontes; além disso, são necessárias mais pesquisas com os aditivos para que avaliações mediante metanálise sejam realizadas com as fontes em separado.

Terapia antimicrobiana e probióticos

Em muitos países da Europa, os probióticos são considerados medicamentos, e são prescritos em associação aos antimicrobianos com objetivo de reduzir a diarreia associada à terapia antimicrobiana. Os efeitos desta associação têm sido bastante estudados em seres humanos. Alguns estudos vêm mostrando que a utilização de probiótico como terapia adjuvante parece reduzir a diarreia nos pacientes. Outras pesquisas, por sua vez, citam que, dependendo do antimicrobiano utilizado, as cepas probióticas podem ou não apresentar efeito.

Em Medicina Veterinária há carência de estudos que avaliem os efeitos do uso associado de antimicrobianos e probióticos em cães e gatos, uma vez que a nutrição e a modulação da microbiota intestinal apresentam papel de grande importância em indivíduos saudáveis e enfermos. Da mesma maneira que ocorre em seres humanos, os autores vêm enfatizando que mais pesquisas são necessárias, com foco principalmente nas doses a serem administradas em pacientes de diferentes idades e enfermidades, bem como com definição dos antimicrobianos e das cepas probióticas.

Obesidade, microbiota intestinal e aditivos para modulação da microbiota intestinal

Pesquisas recentes têm demonstrado relação direta entre a obesidade, a resistência insulínica e a microbiota intestinal. Observou-se, por exemplo, que indivíduos obesos apresentam microbiota fecal diferenciada em comparação a indivíduos saudáveis; entretanto, sua relação com a obesidade não está completamente elucidada. Grande parte dos trabalhos que avaliam a relação existente entre microbiota fecal e obesidade foram feitos em ratos. Em cães, um trabalho apontou que tanto gênero *Roseburia* spp. como o filo Actinobacteria estavam elevados nos animais obesos em comparação aos animais em escore de condição corporal ideal.

Tanto os gêneros bacterianos presentes em probióticos como o hospedeiro são determinantes para o desenvolvimento ou não da obesidade, sendo possível que probióticos e/ou suplementação com pré-biótico atuem a favor da obesidade e como fator antiobesidade. Dentre os gêneros bacterianos, sugere-se que Firmicutes, Enterobacteriaceae, *Staphylococcus aureus*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum* e *Lactobacillus ingluviei* estejam associados à obesidade, enquanto Bacteroidetes, *Bacteroides*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus animalis*, *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium animalis*, *Akkermansia muciniphila* e *Methanobrevibacter* podem estar presentes em maior proporção em indivíduos magros.

Foi observado também que, dentro do gênero *Lactobacillus*, as espécies *L. ingluviei*, *L. acidophilus* e *L. fermentum* apresentam potencial para estimular o ganho de peso em animais, estando as duas últimas associadas ao aumento da eficiência energética; em contrapartida, as espécies *L. gasseri* e *L. plantarum* estiveram associadas a efeito antiobesidade, com perda de peso.

Os probióticos e pré-bióticos estão associados a ampla gama de possibilidades preventivas e terapêuticas, entretanto, a prescrição de qualquer probiótico não assegura que serão alcançados os efeitos favoráveis em todos os aspectos relacionados à melhora da saúde. Portanto, é necessário que a ampla definição atual de probióticos deva ser mais detalhada, no sentido de que se proceda à escolha do probiótico mais adequado para cada situação clínica, como prevenção ou tratamento, sendo este o caminho pelo qual as linhas de pesquisa com microbiota intestinal de cães e gatos deva seguir nos próximos anos.

Arginina

A arginina é um aminoácido básico, considerado como essencial na dieta de cães e gatos em todas as faixas etárias. Uma de suas principais funções da arginina no organismo está relacionada com a participação no ciclo da ureia e a consequente destoxificação do acúmulo de amônia gerada pelo metabolismo proteico. O uso da arginina como nutracêutico é justificado pelo seu papel como estimulador da resposta imune, atuando na redução do catabolismo muscular e na terapia oncológica. Em relação à resposta imune e ao catabolismo, alguns estudos em seres humanos demonstraram que indivíduos hospitalizados que necessitaram de importante suporte imunológico, como pacientes que sofreram queimaduras, apresentaram melhoras em parâmetros imunológicos quando sua dieta foi suplementada com arginina. Em Medicina Veterinária, um estudo que avaliou a suplementação com arginina na dieta de cães com foco na imunidade revelou que a arginina, associada à suplementação de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, em cães com linfoma, resultou em melhora nos sinais clínicos, qualidade de vida e tempo de sobrevida.

Glicosamina e condroitina

A glicosamina é um aminomonossacarídeo componente de quase todos os tecidos, incluindo a cartilagem. É a principal molécula precursora dos glicosaminoglicanos, que são os formadores da matriz dos tecidos conectivos. A glicosamina pode estar disponível na forma de sais de sulfato, hidrocloreto, N-acetil e cloridrato. Há três fontes

disponíveis no comércio: casca de caranguejo, casca de camarão e a glicosamina sintética (sulfatada).

A condroitina é um glicosaminoglicano composto por subunidades repetidas de ácido glicurônico e sulfato de N-acetilgalactosamina. A condroitina pode ser derivada da cartilagem bovina, suína, aves, algas e mexilhões.

Foi avaliada a absorção de glicosamina e condroitina administrada por via oral em seres humanos, cães, ratos, cavalos e gatos. Em cães, após a administração oral de dose única de glicosamina radiomarcada, houve rápida e quase completa absorção através do trato gastrintestinal. Quanto à condroitina, foi observado em estudo de farmacocinética que mais de 70% do sulfato de condroitina radiomarcada são absorvidos por cães e por ratos, quando administrado por via oral. Para equinos, a avaliação tanto da absorção como da biodisponibilidade da condroitina e glicosamina mostrou que ambas são absorvidas e se tornam biodisponíveis. Em gatos, foi observado aumento da concentração plasmática de glicosaminoglicanos em animais que receberam suplementação com N-acetilglicosamina, o que sugere absorção pelo trato gastrintestinal também nesta espécie.

É importante ressaltar que há diferentes formas de glicosamina e condroitina. Essa variação se dá tanto pela fonte como pelo peso molecular das substâncias e parece que as de menor peso molecular apresentam maior taxa de absorção.

Muitas preparações de uso veterinário utilizam a condroitina e a glicosamina com a principal indicação de efeitos condroprotetores. Acredita-se que a condroitina possa estimular a síntese de cartilagem, atuar na inibição de interleucinas e das metaloproteases e evitar a formação de trombos, placas e fibrinas nos vasos sanguíneos sinoviais, ou seja, prevenir danos na cartilagem.

Quanto à glicosamina, acredita-se que apesar de os condrócitos conseguirem sintetizar esta substância a partir da glicose e da glutamina, ela é um fator limitante na síntese dos glicosaminoglicanos, proteoglicanos e hialuronato da cartilagem articular; portanto, o aporte exógeno de glicosamina, pela dieta, é interessante em situações em que há maior necessidade desta substância, como na osteoartrite. A glicosamina ainda agiria no condrócito ao estimular a síntese de proteoglicanos e inibir a síntese de metaloproteases, além de reduzir a formação de radicais superóxido pelos macrófagos e inibir enzimas lisossomais. Estes efeitos promovidos pela glicosamina causariam diminuição dos sinais clínicos da inflamação e da velocidade de progressão do processo inflamatório e degenerativo articular.

Em relação ao emprego de condroitina e glicosamina em cães com osteoartrite naturalmente adquirida, os achados da literatura ainda são inconclusivos; há estudo que indica efeito benéfico da condroitina e glicosamina após 70 dias de suplementação e outro que não detectou melhora com o seu uso por 60 dias. Nestes estudos, a dose recomendada de hidrocloreto de glicosamina é de 25 a 50 mg/kg e a de sulfato de condroitina é 15 a 40 mg/kg.

Há diversos suplementos de glicosamina e condroitina no mercado de produtos veterinários. Essas preparações diferem quanto a composição, fonte e pureza da glicosamina e condroitina. Esses produtos veterinários ainda contêm quantidades variáveis de manganês, ácidos graxos ômega-3, antioxidantes, minerais e outros compostos, que, em sua maioria, não possuem estudos isolados ou combinados constatando os efeitos condroprotetores.

Para gatos, há diversos suplementos orais de condroitina e glicosamina com indicação condroprotetora para esta espécie, apesar da ausência de estudos científicos que atestem sua eficácia nesta espécie. Um possível benefício da suplementação de glicosamina na alimentação de felinos seria a sua incorporação junto à parede da vesícula urinária, diminuindo o processo inflamatório e a hematúria observada em animais com cistite intersticial. No entanto, também há carência de estudos que embasem esse efeito.

Glutamina

Este é o aminoácido mais abundante no plasma de mamíferos e, apesar de o organismo ser capaz de sintetizá-lo, é considerado um aminoácido condicionalmente essencial, pois, em situações de estresse catabólico, a taxa de consumo de glutamina excede a sua produção. Nesses casos, a depleção desse aminoácido pode contribuir para o pior prognóstico do paciente.

A glutamina exerce quatro funções gerais:

- **Transporte de nitrogênio**: um terço de todo o nitrogênio derivado do metabolismo de proteínas é transportado na forma de glutamina e a maior parte do nitrogênio fornecido pelo músculo esquelético no período pós-prandial é exportado sob a mesma forma. Na mitocôndria, a amônia é entregue pela glutamina por meio da hidrólise da glutamina a glutamato pela enzima glutaminase. Esse transporte de nitrogênio é importante para a excreção de resíduos nitrogenados e para a manutenção do equilíbrio acidobásico
- **Controle *redox***: evidências sugerem que a glutamina exerça papel central na regulação da síntese de glutationa. A glutationa é um tripeptídio composto por glutamato, cisteína e glicina. A glutamina fornece um dos constituintes da glutationa, o que contribui indiretamente para a síntese desta. A glutationa representa parte significativa da proteção aos danos celulares oxidativos, e a disponibilidade da glutamina pode resultar em efeitos importantes no controle redox celular
- **Metabólito intermediário**: a glutamina serve como fonte de carbono e nitrogênio para síntese de metabólitos intermediários e macromoléculas como alanina, aspartato, fosfosserina e serina. Além disso, a glutamina é parte integral para síntese de ácidos nucleicos e para produção dos nucleotídios purina e pirimidina
- **Fonte de energia**: quando oxidada, a glutamina gera adenosina trifosfato (ATP) para respiração celular.A quantidade de energia produzida por esse processo varia de acordo com a extensão da oxidação e a taxa de utilização. Estes são influenciados pelas proporções relativas e absolutas de glutamina e da disponibilidade de glicose, bem como pelo tipo e estado proliferativo celular.

Metabolismo

O metabolismo da glutamina ocorre de maneira heterogênea no fígado. O consumo de glutamina via glutaminase se concentra nos hepatócitos periportais e a síntese via glutamina-sintetase nos hepatócitos perivenosos. Essa distribuição permite adequado mecanismo de destoxificação do sangue, enquanto contribui para o fornecimento de glutamina. Após a formação de glutamato na mitocôndria, nova hidrólise a α-cetoglutarato pela enzima glutamato-desidrogenase pode ser via alternativa para formação de amônia. No fígado, a amônia combina-se com dióxido de carbono para formação de fosfato-carbamoil, que entra no ciclo da ureia. O grupo amino, tanto do glutamato como da glutamina, pode entrar diretamente no ciclo da ureia pela reação que envolve oxaloacetato, para produção de aspartato.

Papel da glutamina na função gastrintestinal

A glutamina tem recebido especial atenção na nutrição do intestino, pois está relacionada à manutenção e à integridade deste órgão. Como as células epiteliais intestinais apresentam rápida taxa de *turnover* e necessitam de constante aporte de energia e nucleotídios, a glutamina pode atender, em parte, a essas necessidades. O intestino é considerado o principal consumidor de glutamina, uma vez que oxida seu esqueleto carbônico como fonte de energia e elimina nitrogênio, em grande parte, como amônia e alanina. Acredita-se que o consumo ávido de glutamina pelo intestino delgado decorra da alta atividade da enzima glutaminase, localizada no interior da membrana mitocondrial dos enterócitos. O intestino apresenta papel central na troca de nitrogênio entre órgãos, tanto no estado fisiológico adequado, como no catabólico. O fígado e o intestino trabalham em cooperação, pois o intestino serve como estação de processamento de nitrogênio para o fígado, fornecendo alanina que é o principal precursor gliconeogênico. Cães enterectomizados apresentaram elevadas concentrações de glutamina arterial, sugerindo acelerada utilização deste aminoácido no intestino, o que é característica do estado catabólico, achado que corrobora os outros estudos que demonstraram que o intestino é o principal local de utilização de glutamina.

Em distúrbios gastrintestinais, considera-se o manejo nutricional um ponto-chave para o sucesso da terapia e recuperação do paciente. Devido aos fatores citados, principalmente o fato de a glutamina ser apontada como fonte de energia para os enterócitos, pode-se aumentar a ingestão desse aminoácido nessas situações. Entretanto, estudo em ratos, que avaliou o metabolismo de glutamina, demonstrou que, na sua ausência, o intestino delgado não apresentou sinais consistentes de função prejudicada ou inviabilidade do tecido. Houve maior consumo de glicose, e estes achados não sustentam a ideia de que a glutamina seja uma fonte essencial de energia oxidativa para o intestino. Acredita-se que o metabolismo e a extração de glutamina sejam

adaptáveis de acordo com a necessidade do intestino para fornecer compostos, substratos e aminoácidos.

Além dessa ação, sugere-se que a glutamina atue também no sistema imunológico como estimulante da função de linfócitos B e T e aumento na síntese de imunoglobulinas.

A dose proposta de glutamina é de 0,5 g/kg, diariamente.

Suplementação de glutamina em pacientes em estado crítico

Em pacientes em estado crítico, nos quais a alimentação enteral ou parenteral é indicada, a adição de glutamina pode ser benéfica, pois, em resposta à lesão, há acelerada proteólise do músculo esquelético e aumento do influxo intracelular de aminoácidos. Estudos em pacientes humanos sugerem que as concentrações de glutamina no sangue e no músculo esquelético diminuem quando estes apresentam estado catabólico ou lesões. Ensaios clínicos, também em seres humanos, indicam que o manejo nutricional com este aminoácido reduz as taxas de complicações relacionadas com a infecção em pacientes pós-cirúrgicos, como também diminui a taxa de mortalidade e complicações em pacientes em estado grave.

Não existe consenso sobre qual via de administração, enteral ou parenteral, é mais efetiva. Efeitos favoráveis foram encontrados em ambos os métodos de administração, porém a maioria dos estudos foi realizada em seres humanos e em animais de laboratório. Como a via de alimentação enteral é o modo de fornecer alimento mais próximo ao fisiológico, mais seguro e de menor custo, a alimentação enteral, quando não há contraindicações, é preferencial à parenteral em cães e gatos que não consomem alimentos de forma voluntária. Pelo menos 80% das pesquisas com animais de laboratório demonstraram efeitos positivos de alimentos enriquecidos com glutamina. Tais benefícios incluem aumento do metabolismo proteico, regeneração hepática, reparo pancreático e intestinal, absorção de nutrientes, manutenção da função da barreira gastrintestinal, função imunossistêmica e intestinal e sobrevida dos animais. Os mecanismos para a obtenção desses efeitos não foram totalmente elucidados, contudo algumas possibilidades são estudadas. A primeira delas é a conversão entre órgãos de glutamina derivada da citrulina para a síntese de arginina no rim. A segunda possibilidade é a atenuação pela glutamina da resposta inflamatória derivada do intestino. Outras pesquisas em animais respaldam a importância dada à glutamina fornecida por via enteral em períodos de estresse fisiológico. Assim, estudos em ratos submetidos à radiação e que tiveram suplementação com glutamina por via oral expressaram maior número de vilosidades jejunais e número de mitoses por cripta intestinal. Apesar dessas evidências, a dose de glutamina para os diferentes estágios da doença ainda não foi determinada, bem como a forma de suplementação da glutamina, se esta deve ser na sua forma livre ou ligada a uma proteína.

Em pacientes humanos em estado crítico, evidenciou-se que a suplementação com glutamina em soluções parenterais apresenta tendência a reduzir infecções, sem indícios de que possa causar malefícios aos indivíduos.

Em cães desnutridos, a administração de solução parenteral acrescida com 2% de glutamina 48 h antes e 72 h depois de cirurgia intestinal melhorou a morfologia do íleo, promoveu o aumento de CD4:CD8 e a atuação de imunoglobulinas e células mononucleares.

A administração de glutamina intravenosa deve ser limitada a curto período de tempo, isto é, 1 semana ou menos. A inclusão de 2% de L-glutamina para administração por via intravenosa foi atestada segura em seres humanos e animais. Todavia, a inclusão de glutamina na solução parenteral pode ser difícil devido a restrições de solubilidade.

Levocarnitina

A carnitina é uma substância derivada de aminoácidos e que exibe propriedades similares àquelas das vitaminas, contudo, não se encaixa estritamente na definição de vitamina, pois, apesar de suas funções fisiológicas, ao contrário das vitaminas (ver *Capítulo 58*), a essencialidade na dieta é questionável. Assim, a L-carnitina é categorizada como uma *vitamin-like* condicionalmente essencial na dieta, de acordo com o *status* metabólico do paciente. Somente o isômero L-carnitina existe naturalmente no organismo e a forma D-carnitina inibe competitivamente as ações da L-carnitina. Como os mamíferos são incapazes de converter o isômero D para o L, neste capitulo será comentada apenas a levocarnitina (L-carnitina).

A síntese endógena de levocarnitina é bastante complexa por exigir uma série de reações enzimáticas, substratos e cofatores como lisina, metionina, piridoxina, ácido ascórbico, ferro e niacina. Apesar de ser encontrada na composição tecidual de todas as espécies animais e algumas plantas, sua essencialidade na dieta está comprovada apenas em algumas espécies de insetos.

Os músculos cardíaco e esquelético apresentam aproximadamente 95 a 98% da levocarnitina; porém, sua síntese não ocorre na musculatura. Assim, o suprimento dessa substância é dependente do transporte do que é sintetizado no fígado (principal órgão sintetizador de levocarnitina), bem como daquilo que é ingerido.

No metabolismo cardíaco, sabe-se que a principal fonte de energia da célula muscular cardíaca são os ácidos graxos de cadeia longa e, justamente, nestas células, é que se encontram as maiores concentrações de levocarnitina. Apesar de apresentar um gradiente de concentração em torno de 100 vezes maior que o plasmático, a musculatura cardíaca é incapaz de sintetizar a levocarnitina e seu conteúdo torna-se totalmente dependente do transporte plasmático.

A levocarnitina apresenta como principal função favorecer o transporte de ácidos graxos de cadeia longa através da membrana para o interior da matriz mitocondrial, onde essa molécula de gordura sofrerá β-oxidação para produção de energia para o organismo. Além deste efeito, a levocarnitina também promove remoção de grupamentos acil da mitocôndria, ação que melhora a relação entre coenzima A (CoA) livre/acetil-CoA, aumenta a metabolização da gordura e diminui possíveis efeitos tóxicos decorrentes do acúmulo dessa substância.

Uma das primeiras indicações da suplementação de levocarnitina foi para pacientes obesos ou aqueles em que se pretende prevenir a obesidade, como em animais castrados. Estudos em gatos demonstraram que a administração por via oral de 250 mg/gato/dia aumentou a concentração plasmática de levocarnitina e resultou em taxas mais aceleradas de perda de peso do que o grupo que não foi suplementado. Em uma outra pesquisa comparou-se a perda de peso de gatos obesos e observou-se que aqueles que receberam suplementação de levocarnitina também apresentaram maior taxa de emagrecimento do que o grupo-controle, porém, sem efeitos no conteúdo de massa magra. Já para cães, alguns estudos apontaram efeitos na manutenção da massa magra, com maior perda de peso nos animais que receberam suplementação de levocarnitina em comparação àqueles não suplementados. As quantidades recomendadas de levocarnitina em alimentos indicados para gatos em programa de perda de peso é de 500 ppm e nos alimentos hipocalóricos para cães recomendam-se 300 ppm.

O uso de levocarnitina é indicado na prevenção e tratamento da lipidose hepática felina, uma vez que pode promover aumento da taxa de perda de peso, estimular a metabolização de gordura e otimizar a eficácia mitocondrial, pela redução de compostos tóxicos. Além disso, já foi observado que maiores concentrações de levocarnitina na dieta de gatos obesos com lipidose hepática podem reduzir a formação de ácido β-hidroxibutirato (relacionado à piora do quadro clínico), com melhor utilização periférica deste ácido na formação de energia e melhor prognóstico nos gatos doentes. A dose recomendada de levocarnitina para gatos com lipidose hepática varia de 7 a 14 mg/kg de peso corporal ou de 250 a 500 mg/gato.

A deficiência de carnitina pode ser primária (devido a alterações em sua síntese, absorção ou excreção) ou secundária. Em seres humanos, a deficiência secundária parece ser a mais frequente e está relacionada principalmente com o consumo de dietas vegetarianas, alimentação não suplementada ou longo período submetido ao suporte nutricional parenteral. A deficiência de levocarnitina já foi associada ao desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada em cães, hamsters e seres humanos, mas não está totalmente elucidado se a doença é causa ou consequência da deficiência de levocarnitina.

Alguns estudos em animais com cardiomiopatia dilatada mostraram que estes indivíduos apresentam baixa concentração plasmática de levocarnitina e que, quando suplementados, apresentam resposta satisfatória. Outros estudos demonstraram que, em aproximadamente 20% dos casos, a deficiência não ocorre no plasma, mas sim na musculatura cardíaca, que apresentou menor concentração de levocarnitina. Esta baixa concentração na musculatura está possivelmente associada a algum defeito no transporte e concentração dessa substância no tecido cardíaco.

As primeiras evidências de benefícios da suplementação na cardiomiopatia dilatada ocorreram em cães da raça Boxer e Cocker. As doses recomendadas variam de 50 a 250 mg/kg de peso corporal, por via oral, 3 vezes/dia, sendo as menores doses para animais com menor concentração plasmática de levocarnitina e as

doses mais altas para aqueles em que se suspeita de deficiência de levocarnitina na musculatura cardíaca. Apesar de não relatado na literatura, alguns cães que receberam doses mais elevadas de suplementação apresentaram diarreia; nesses casos recomenda-se a diminuição da dose. No alimento, a quantidade recomendada de inclusão da levocarnitina é de 0,2% da matéria seca, mas esta porcentagem de levocarnitina deve ser considerada a necessidade energética do animal e o teor calórico do alimento.

Há também evidências de que a suplementação de levocarnitina em animais com disfunção cognitiva seja benéfica, pois com o avançar da idade, há diminuição da função das mitocôndrias das células nervosas. Apesar de os estudos utilizarem a levocarnitina associada a outros compostos (p. ex., antioxidantes), a dose de levocarnitina que resultou em melhora da função cognitiva associada ao ácido α-lipoico foi de 27,5 mg de acetil-levocarnitina/kg; no alimento, a inclusão de levocarnitina recomendada varia de 250 a 750 ppm.

Polifenóis

Os polifenóis são substâncias naturais – fitoquímicos – encontradas em plantas (frutas, vegetais, ervas, temperos e cereais). Em geral, os fitoquímicos estão associados à redução do risco ou à prevenção de algumas doenças crônicas como câncer e doenças cardiovasculares em seres humanos. Apresentam propriedades antioxidantes, como a inativação dos radicais livres e a inibição da peroxidação lipídica. Os polifenóis também inibem a lipo-oxigenase e ciclo-oxigenase, com efeitos na função das células inflamatórias e imunes.

São polifenóis: flavonoides, taninos, lignanas, catequinas, quercitina, proantocianidina, resveratrol, dentre outros.

Os flavonoides afetam a permeabilidade capilar, os processos celulares secretórios, os receptores de membranas celulares e carreadores. Já foi demonstrado também que têm propriedades antimutagênicas, antivirais, antibacterianas e antifúngicas. Alguns polifenóis atuam ainda em interações sinérgicas com outros nutrientes, o que otimiza seus efeitos.

O principal mecanismo de ação de componentes dietéticos fitoquímicos é a redução do estresse oxidativo e das vias de sinalização celular ativadas por estresse, nos quais a modulação das vias MAPK e PI3 K relacionadas com a sobrevivência celular são eleitas como alvo destes componentes. A seguir, são comentadas algumas situações em que o uso dos polifenóis se mostrou útil para manutenção da saúde ou no tratamento de algumas enfermidades.

Catequinas

O chá-verde, importante fonte de catequinas, apresenta quatro compostos fenólicos principais: galato de epigalocatequina (principal componente ativo), epigalocatequina, galato de epicatequina e epicatequina. Acredita-se que os polifenóis extraídos do chá-verde tenham ação antioxidante e bactericida. Em suínos, a suplementação da dieta com 0,2% de polifenóis de chá-verde mostrou impacto positivo na saúde intestinal, com aumento nas contagens de *Lactobacillus*, redução de *Bacteroides* e tendência à diminuição de *Clostridium.* Além disso, o aumento significativo de ácido acético e ácido láctico contribuiu para tal fato, já que colaborou para a melhora da composição da microbiota intestinal e de seus metabólitos ativos.

Em cães, uma das principais preocupações é a possibilidade de toxicidade destes compostos, embora vários benefícios já tenham sidos comprovados cientificamente em seres humanos. Neste sentido, efeitos adversos em cães foram relatados quando estes foram suplementados com concentrados de chá-verde altamente purificados (compostos de 85 a 95% de catequinas). Os animais apresentaram alterações de hemograma (diminuição de hematócrito e hemoglobina, leucocitose, trombocitose e monocitose), hipoalbuminemia, hipopotassemia, hiponatremia, hipocalcemia, alterações de coagulação, lesões gastrintestinais e até a morte. O mecanismo de toxicidade é desconhecido, entretanto, acredita-se que esse efeito seja decorrente do fato de a fração ativa no plasma de galatoepigalocatequina ser alta, devido a sua baixa biotransformação, e que os efeitos adversos sejam amenizados quando o extrato é fornecido com a alimentação. Em contrapartida, na dose de 80 mg/kg de peso corporal, o extrato de chá-verde fornecido por 12 semanas para cães obesos reverteu distúrbios metabólicos associados à obesidade, como melhora na sensibilidade insulínica e diminuição da concentração sérica de triglicerídios. Este efeito pode ser explicado pelo aumento na expressão de PPARα e PPARγ, fatores de transcrição envolvidos na homeostase lipídica e glicêmica.

Quercetina

Esta substância é um potente antioxidante *in vitro.* A maçã é um dos alimentos nos quais pode-se encontrar a quercetina. Contudo, assim como outras frutas, a presença de princípios ativos na maçã pode variar devido à interferência de maturidade do fruto, local de produção, práticas agrícolas e fatores ambientais. Isto, por consequência, afetará sua atividade antioxidante, principalmente pela concentração de compostos fenólicos e, possivelmente, também pela relação destes compostos com outros constituintes.

O acréscimo da quercetina na alimentação é justificado pela hipótese de prevenir doenças relacionadas à idade que são associadas ao estresse oxidativo.

A biodisponibilidade da quercetina é de apenas 4% em cães; pode variar também em função da fonte utilizada, além da espécie animal estudada. Similar aos outros compostos, a maior parte da quercetina circulante consiste em metabólitos glicuronados e/ou sulfatados. A dose de 10 mg/kg de peso corporal pode ser alcançada pelo fornecimento de alimentos comerciais suplementados com quercetina.

Em seres humanos, a quercetina mostrou ser capaz de inibir a atividade enzimática associada aos diversos tipos de células tumorais, aumentar a atividade antiproliferativa de agentes antitumorais e inibir o crescimento de células tumorigênicas.

Proantocianidina e resveratrol

São polifenóis encontrados na uva e a maioria dos polifenóis encontrados nesta fruta estão em sua semente. A proantocianidina pode ser encontrada em vegetais, chás, vinhos, sementes oleaginosas e flores; possui inúmeras atividades biológicas como ação antioxidante, propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias, inibição do crescimento tumoral e efeito cardioprotetor. Comprovou-se que a ação antioxidante da proantocianidina é capaz de suprimir de modo significativo a produção de radicais livres intracelulares em cães e, por consequência, reduzir a formação de citocinas inflamatórias que podem induzir catarata. Especificamente, este composto possui efeito inibitório na ativação da p38 e, consequentemente, impossibilita a fosforilação e a produção de fator de necrose tumoral e de interleucina-1; assim, haveria redução do processo inflamatório que seria responsável pela formação da carata no cão.

O resveratrol, presente no suco de uva integral, amora, chocolate amargo, castanhas e sementes oleaginosas, apresenta propriedades antimicóticas, antiproliferativa, antiviral, antioxidante e anti-inflamatória. Em Medicina Veterinária, há muito poucos estudos relacionados aos possíveis efeitos benéficos deste polifenol nas diferentes espécies animais.

Em um estudo realizado com cães alimentados com extrato de semente de uva associado ao extrato de pele de uva observou-se diminuição da agregação plaquetária. Deve ser salientado, contudo, que a uva, uma das principais fontes de proantocianidina e resveratrol, apresenta toxicidade para cães, devido à presença de compostos que se encontram na casca da fruta.

Triglicerídios de cadeia média

Os ácidos graxos de cadeia média são aqueles com estrutura química com 8 a 12 carbonos. Por serem sujeitos a diferentes vias metabólicas, quando comparados aos triglicerídios de cadeia longa, os de cadeia média são supostamente benéficos em algumas situações clínicas em que se necessite de maior absorção de gordura ou mais energia.

Uma interessante e possível aplicação dos triglicerídios de cadeia média com caráter nutracêutico seria naqueles pacientes com disfunção cognitiva. Assim, estudos em seres humanos mostraram haver redução na taxa metabólica de glicose no cérebro de indivíduos com a doença de Alzheimer. Essa anormalidade pode induzir graves distúrbios que precedem alterações morfobiológicas. Com o declínio na taxa metabólica de glicose, foi observado que a formação cerebral de ATP apresentou redução de 7% no início, 20% com o avanço da doença e de 35 a 50% na demência provocada pelo Alzheimer. Esse declínio pode ser atribuído à menor atividade enzimática do metabolismo glicídico no tecido cerebral, o que pode gerar impactos drásticos na função cerebral, uma vez que a glicose é o principal substrato energético do cérebro. Estudos recentes em cães e gatos demonstraram que essas alterações relacionadas ao uso da glicose pelas células nervosas também podem

acontecer com o avançar da idade.

Evidências sugerem que os corpos cetônicos representam um efetivo substrato energético alternativo para as células nervosas que apresentam dificuldade para uso da glicose como fonte de energia. Na espécie humana observou-se que doses orais de triglicerídios de cadeia média aumentaram a concentração sanguínea de corpos cetônicos, como o β-hidroxibutirato, e que esse aumento pode melhorar a função cognitiva em indivíduos idosos com distúrbios de memória, como doença de Alzheimer.

Um estudo com cães idosos concluiu que a concentração plasmática de β-hidroxibutirato aumentou com a substituição de 5,5% do sebo (fonte de gordura) da dieta por 5,5% de triglicerídeos de cadeia média (97% de ácido caprílico e 3% de ácido cáprico). No mesmo estudo, foi observada melhora nos testes cognitivos aplicados aos animais avaliados. Apesar de os triglicerídios de cadeia média diferirem dos ácidos graxos poli-insaturados da família ômega-3, é possível que a suplementação com esses triglicerídios possa aumentar a concentração desses ácidos graxos no tecido cerebral, devido à mobilização do tecido adiposo para o cérebro. Neste sentido, uma pesquisa na qual se forneceu a um grupo de cães idosos 2 g/kg de triglicerídios de cadeia média (aproximadamente 95% de ácido caprílico e 5% de ácido cáprico) revelou um aumento na concentração de várias frações de ácidos graxos poli-insaturados, inclusive ômega-3, no córtex parietal destes animais. Como é sabido que a disfunção cognitiva do cão idoso está relacionada ao fato de que tecido cerebral desses animais, além de apresentar alterações no metabolismo da glicose, também exibe depleção de ômega-3, sendo que este possui função estrutural como componente das membranas neuronais e está envolvido na neurogênese e na sinalização celular, pode-se supor que o aumento de ômega-3 possibilita melhora nas funções cognitivas.

BIBLIOGRAFIA

Abcouwer, S.F.; Bode, B.P.; Souba, W.W. Glutamine as a metabolic intermediate. In: Fisher, J.E. *Nutrition and Metabolism in the Surgical Patient*. Boston: Little Brown; 1996. p. 353-384.

Ackerman, L. Reviewing the biochemical properties of fatty acids. *Veterinary Medicine*. v. 90, n. 2, p. 1138-48, 1995.

Ad Hoc Committee on Dog And Cat Nutrition, National Research Council. Fats and fatty acids. In: *Nutrient Requirements of Dogs And Cats*. The National Academies Press, Washington, D.C. p. 81-110, 2006.

Alverdy, A.M. Effects of glutamine-supplemented diets on immunoogy of the gut. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, v. 14, p. 1095-1135, 1990.

Balu, M.; Sangeetha, P.; Murali, G.; Panneerselvam, C. Modulatory role of grape seed extract on aged-related oxidative DNA damage in central nervous system of rats. *Brain Reserach Bulletin*, v. 68, p. 469-473, 2006.

Barden, C.A., Chanler, H.L., LU, P.; Bomser, J.A., Colitz, C.M.H. Effect of grape polyphenols on oxidative stress in canine lens epithelials cells. *American Journal of veterinary Research*, v. 69, n. 1, p. 94-100, 2008.

Bauer, J.E. Evaluation of nutraceuticals, dietary supplements, and functional food ingredients for companion animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 218, n. 11, p. 1755-1760, 2001.

Bauer, J.E. Responses of dogs to dietary omega-3 fatty acids. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 231, n. 11, p. 1657-1661, 2007.

Bauer, J.E. Therapeutic use of fish oils in companion animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 239, n. 11, p. 1441-1451, 2011.

Bernal, J. *et al*. Advanced analysis of nutraceuticals. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 55, n. 4, p. 758-74, 2011.

Blanchard, G. *et al*. Dietary L-carnitine supplementation in obese cats alters carnitine metabolism and decreases ketosis during fasting and induced hepatic lipidosis. *The Journal of Nutrition*, v. 132, n. 2, p. 204-210, 2002.

Boothe, D.M. Balancing fact and fiction of novel ingredients: Definitions, regulations and evaluation. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 34, n. 1, p. 7-38, 2004.

Bremer, J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiological reviews*, v. 63, n. 4, p. 1420-1480, 1983.

Brenna, J.T. Efficiency of conversion of alphalinolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, v. 5, p. 127-132, 2002.

Bright, J.M.; Sullivan, P.S.; Melton, S.L.; Schneider, J.F.; Mcdonald, T.P. The effects of n-3 fatty acid supplementation on bleeding time, plasma fatty acid composition, and *in vitro* platelet aggregation in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 8, p. 247-252, 1994.

Brown, S.; Elliott, J.; Francey, T.; Polzin, D.; Vaden, S. Consensus recommendations for standard therapy of glomerular disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 27, p. S27-S43, 2013.

Brown, S.A.; Brown, C.A.; Crowell, W.A.; Barsanti, J.A.; Allen, T.; Cowell, C.; Finco, D.R. Beneficial effects of chronic administration of dietary c0-3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. *J Lab Clin Med.*, v. 131, n. 5, 1998.

Brunetto, M.A; Gomes, M.O.S; Jeremias, T.J; Oliveira, L.D; Carciofi, A.C. Imunonutrição: o papel da dieta no restabelecimento das defesas naturais. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 35, n. 2, p. s230-s232, 2007.

Calo, L.; Bianconi, L.; Colivicchi, F.; Lamberti, F.; Loricchio, M. L.; De Ruvo, E. *et al*. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *Journal of American College of Cardiology*, v. 45, p. 1723-1728, 2005.

Caney, S. Como abordar a artrite felina. *Veterinary Focus*, v. 17, n. 3, p. 11-17, 2007.

Carciofi, A.C.; Bazolli, R.S.; Prada, F. Ácidos graxos poli-insaturados ω6 e ω3 na alimentação de cães e gatos. *Rev Educ Contin CRMV-SP*, v. 5, n. 3, p. 268-277, 2002.

Caughey, G.E.; Mantzioris, E.; Gibson, R.A.; Cleland, L.G.; James, M.J. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 63, p. 116-122, 1996.

Chandra, R.K. Nutrition and immunoregulation. Significance for host resistence to tumors and infectious diseases in humans and rodents. *Journal of Nutrition*, v. 122, p. 754-757, 1992.

Clandinin, M.T.; Claerhout, D.L.; Lien, E.L. Docosahexaenoic acid increases thyroid-stimulating hormone concentration in male and adrenal corticotrophic hormone concentration in female weanling rats. *Journal of Nutrition.* v. 128, n. 8, p. 1257-61, 1998.

Center S.A. *et al*. The Clinical and metabolic effects of rapid weight loss in obese pet cats and the influence of supplemental oral l-carnitine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 14, n. 6, p. 598-608, 2000.

Christie, L.A. *et al*. Cognitive dysfunction in dogs. In: Hand, M.S.; Thatcher, C.D.; Remillard, R.L.; Roudebush, P.; Novotny, B. J. (Ed.). *Small Animal Clinical Nutrition.* 5. ed. Topeka, Kansas: Mark Morris Institute; 2010. p. 715-730.

Conte, A. *et al*. Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneimittel-Forschung*, v. 45, n. 8, p. 918-925, 1995.

Costa, N.D.; Labuc, R.H. Case report: efficacy of oral carnitine therapy for dilated cardiomyopathy in boxer dogs. *The Journal of Nutrition*, v. 124, n. 1, 2 p. 2687S-2692S, 1994.

Davenport D.J.; Remillard, R.L. Acute gastroenterites and enterites. In: Hand, M.S.; Thatcher, C.D.; Remillard, R.L., Roudebush, P.; Novotny, B. J *Small Animal Clinical Nutrition.* Kansas: Mark Morris Institute; 2010. p. 1053-1061.

Deal, C.L.; Moskowitz, R.W. Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, v. 25, n. 2, p. 379-395, 1999.

Deferrari, G.; Garibotto, G.; Roubaudo, C.; Saffioti, S.; Russo, R.; Sala, M.R. *et al*. Renal ammoniagenesis and interorgan flow of glutamine in chronic metabolic acidosis. *Contribution to Nephrology*, v. 110, p. 144, 1994.

Dobenecker, B.; Beetz, Y.; Kienzle, E. A placebo-controlled double-blind study on the effect of nutraceuticals (chondroitin sulfate and mussel extract) in dogs with joint diseases as perceived by their owners. *The Journal of Nutrition*, v. 132, n. 6, Suppl 2, p. 1690S-1S, 2002.

Du, J.; White, N.; Eddington, N.D. The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate after oral and intravenous single dose administration in the horse. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, v. 25, n. 3, p. 109-16, 2004.

Dzanis, D.A. Nutraceuticals and dietary supplements. In: Fascetti, A.J.; Delaney, S.J. (Eds.). *Applied Veterinary Clinical Nutrition.* Iowa: Wiley-Blackwell; 2012. p. 57-67.

Elias P.M. *et al*. Ichthyoses: current problems in dermatology. *Ichthyoses; clinical, biochemical and diagnostic assessment*. v. 39. Basel: Karger; 2010. p. 142.

Elliott, D.; Servet, E.; Biourge, V. Manejo nutricional da osteoartrite canina. *Veterinary Focus*, v. 17, n. 3, p. 43-48, 2002.

Endres, S.; Ghorbani, R.; Kelley, V.E.; Georgilis, K.; Lonnemann, G.; Van Der Meer, J.W. *et al*. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *New England Journal of Medicine*, v. 320, p. 265-271, 1989.

Freeman, L.M. Beneficial effects of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *Journal of Small Animal Practice*, v. 51, p. 462-470, 2010.

Freeman, L.M.; Rush, J.E.; Kehayias, J.J.; Ross Jr.; J.N.; Meydani, S.N.; Brown, D.J. *et al*. Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 12, p. 440-448, 1998.

Girling, S. Skin diseases and treatment of caged birds. In: Peterson, S. *Skin diseases of exotic pets*. Oxford: Blackwell Science; 2006. p. 22-47.

Goodman, G. Skin diseases and treatment of chelonia. In: Paterson S. *Skin diseases of exotic pets*. Oxford: Blackwell Science; 2006. p. 118-37.

Gross, K.L. *et al*. Macronutrients. In: Hand, M.S. *et al*. (Eds.). *Small animal clinical nutrition*. 5. ed. Topeka, Kansas: Mark Morris Institute; 2010. p. 49-105.

Gunn-Moore, D.A.; Shenoy, C.M. Oral glucosamine and the management of feline idiopathic cystitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 6, n. 4, p. 219-25, 2004.

Hall, J.A.; Picton, R.A.; Skinner, M.M.; Jewell, D.E.; Wander, R.C. The (n-3) fatty acid dose, independent of the (n-6) to (n-3) fatty acid ratio, affects the plasma fatty acid profile of normal dogs. *Journal of Nutrition*, v. 136, p. 2338-2344, 2006.

Hansen, R.A.; Ogilvie, G.K.; Davenport, D.J.; Gross, K.L.; Walton, J.A.; Richardson, K.L. *et al*. Duration of effects of dietary fish oil supplementation on serum eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid concentrations in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v. 59, p. 864-868, 1998.

Hara, H., Orita, N.; Hatano, S.; Ichikawa, H.; Hara, Y.; Matsumoto, N. *et al*. Effect of tea polyphenols on fecal flora metabolic products of pigs. *Journal of Veterinary Medical Science*, v. 57, n. 1, p. 45-49, 1995.

Harkewicz, K.A. Dermatology of reptiles: a clinical approach to diagnosis and treatment. In: Schmidt RE, editor. *The veterinary clinics of North America: exotic animal practice.* Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 441-61.

Haussinger, D. Regulation of hepatic ammonia metabolism: the intercellular glutamine cycle. *Advances Enzyme Regulation*, v. 25, p. 159, 1986

Hazewinkel, H. Nutritional management of orthopedic diseases. In: Fascetti, A.J.; Delaney, S.J. (Eds.). *Applied veterinary clinical nutrition.* Iowa: Wiley-Blackwell; 2012. p. 125-155.

Hensel, P. Nutrition and skin diseases in veterinary medicine. *Clinics in Dermatology*. v. 28, p. 686-693, 2010.

Hickman, M.A. Interventional nutrition for gastrointestinal disease. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 13, n. 4, p. 211-216, 1998.

Hoyer, S. Oxidative energy metabolism in Alzheimer brain. *Molecular and Chemical Neuropathology*, v. 16, n. 3, p. 207-224, jun. 1992.

Ibrahim, W.H. *et al*. Effects of carnitine and taurine on fatty acid metabolism and lipid accumulation in the liver of cats during weight gain and weight loss. *American Journal of Veterinary Research*, v. 64, n. 10, p. 1265-77, 2003.

Kang, J.X.; Weylandt, K.H. Modulation of inflammatory cytokines by omega-3 fatty acids. *Subcellular Biochemistry*, v. 49, 133-143, 2008.

Kapetavonic, I.M., Crowell, J.A., Krishnaraj, R., Zarharov, A., Lindeblad, M., Lyubimov, A. Exposure and toxicity of green tea polyphenols in fasted and non fasted dogs. *Toxicology*, v. 260, p. 28-36, 2009.

Keene, B.W. *et al*. Myocardial L-carnitine deficiency in a family of dogs with dilated cardiomyopathy (abstract). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 198, n. 4, p. 647-50, 1991.

King, R.E.; Kent, K.D.; Bomser, J.A. Reveratrol reduces oxidatio and proliferation of human retinal pigment epitelial cells via extracelular signal-regulated kinase inhibition. *Chemico-Biological Interactions*, v. 151, p. 143-149, 2005.

Klimberg, V.S.; Salloum, R.M.; Kasper, M.; Plumlley, D.A.; Dolson, D.J.; Hautamaki, R.D. *et al*. Oral glutamine accelerates healing of the small intestine and improves outcome after whole abdominal radiation. *Archives of Surgery*, v. 125, p. 1040-1045, 1990.

Kovacecic, Z.; Mcgivan, J.D. Mitichondrial meabolism of glutamine and glutamate and its physiology significance. *Physiological Reviews*, v. 63, p. 547, 1983.

Landis, S.H; Murray, T; Olden, S; Wingo, P.A. Cancer statistics. *A Cancer Journal For Clinicians*, v. 48, n. 1, p. 6-29, 1998.

Laughton M.J.; Evans, P.E.; Moroney, M.A.; Hoult, J.R.S.; Halliwell, B. Inhibition of mammalian 5-lipoxygease and cyclo-oxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives. *Biochemistry Pharmacology*, v. 42, p. 1673-1681, 1991.

Le Blanc, C.J.; Horohov, D.W.; Bauer, J.E.; Hosgood, G.; Mauldin, G.E. Effects of dietary supplementation with fish oil on *in vivo* production of inflammatory mediators in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v. 69, p. 486-493, 2008.

Lenox, C.E.; Bauer, J.E. Potential adverse effects of omega-3 fatty acids in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal*

Medicine, v. 27, n. 2, p. 217-226, 2013.

Lighthart-Melis, G.C.; van de Poll, M.C.G.; Dejong, C.H.C.; Boelens, P.G.; Deutz, N.E. *et al*. The route of administration (enteral or parenteral) affects the conversion of isotopically labeled L-[2-15N] glutamine into citrulline and arginine in humans. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, v. 31, p. 343-350, 2007.

London, B.; Albert, C.M.; Anderson, M.E.; Giles, W.R.; VAN Wagoner, D.R.; Balk, E. Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop. *Circulation*, 116, e320-e335, 2007.

London, E.D. *et al*. Regional cerebral metabolic rate for glucose in beagle dogs of different ages. *Neurobiology of Aging*, v. 4, n. 2, p. 121-126, jun. 1983.

Lopes Júnior, O.V.; Inácio, A.M. Uso de glucosamina e condroitina no tratamento da osteoartrose: uma revisão da literatura. *Revista Brasileira de Ortopedia*, v. 48, n. 4, p. 300-306, 2013.

McCarthy, G. *et al*. Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Veterinary Journal*, v. 174, n. 1, p. 54-61, 2007.

Meurs, K.M.; Fox, P.R.; Miller, M.W.; Kapadia, S.; Mann, D.L. Plasma concentrations of tumor necrosis factor-alpha in cats with congestive heart failure. American *Journal of Veterinary Research*, v. 63, p. 640-642, 2002.

Meyer, H.P. *et al*. Hepatobiliary disease. In: Hand, M.S. *et al*. (Eds.). *Small animal clinical nutritional*. 5. ed. Topeka, Kansas: Mark Morris Institute; 2010. p. 1155-1192.

Milgram, N.W. *et al*. Acetyl-L-carnitine and alpha-lipoic acid supplementation of aged beagle dogs improves learning in two landmark discrimination tests. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, v. 21, n. 13, p. 3756-62, 2007.

Moreau, M. *et al*. Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Veterinary Record*, v. 152, n. 11, p. 323-329, 2003.

Mozaffarian, D.; Psaty, B.M.; Rimm, E.B.; Lemaitre, R.N.; Burke, G.L.; Lyles, M.F. *et al*. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation,* v. 110, p. 368-373, 2004.

Namiki, M.; Osawa, T. Antioxidants/antimutagens in food. *Basic Life Science*, v. 39, p. 131-142, 1986.

National Research Council, NRC. Nutrient requirements of dogs and cats. Washington: *National Academy Press*; 2006. 398 p.

National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of uercetin (CAS no. 117-39-5) in F344 rats (feed studies). National Toxicology Program. *Technical Report Series*, v. 409, p. 1-171, 1992.

Novak, F.; Heyland, D.K.; Avenell, I.A.; Drover, J.W.; Su, X. Glutamine supplementation in serious illness: A systemic review of the evidence. *Critical Care Medicine*, v. 30, p. 2022-2029, 2002.

Ogilvie, G.K. *et al*. Effect of fish oil, arginine, and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma: a double-blind, randomized placebo-controlled study. *Cancer*, v. 88, n. 8, p. 1916-28, 2000.

Outerbridge, C.A. Nutritional managment of skin disease. In: Fascetti, A.J.; Delaney, S.J. *Applied Veterinary Clinical Nutrition.* 1. ed. Wiley Blackwell; 2012. p. 157-174.

Pan, Y. *et al*. Dietary supplementation with medium-chain TAG has long-lasting cognition-enhancing effects in aged dogs. *The British Journal of Nutrition*, v. 103, n. 12, p. 1746-1754, 2010.

Panchaphanpong, J.; Asawakarn, T.; Pusoonthornthum, R. Effects of oral administration of N-acetyl-d-glucosamine on plasma and urine concentrations of glycosaminoglycans in cats with idiopathic cystitis. *American Journal of Veterinary Research*, v. 72, n. 6, p. 843-50, 2011.

Penney, D.; Henderson, S.M.; Brown, P.J. Raisin poisoning in a dog. *Veterinary Record,* v. 152, p. 308, 2003.

Plauth, M.; Raible, A.; Baron, Vieillard-Baron, D.; Bauder-Grob, D.; Hartmann, F. Is glutamine essential for the maintenance of intestinal function? A study in the isolated perfused rat small intestine. *International Journal of Colorectal Disease*, v. 14, p. 86-94, 1999.

Pond, W.G., Church, D.C., Pond, K.R. Basic animal nutrition and feeding. 4ed. New York: John Wiley & Sons; 1995.

Priuer, C.; Rigaud, J.; Cheynier, V.; Moutonet, M. Oligomeric and polymeric procyanidins from grape seeds. *Phytochemistry*, v. 36, p. 781-784, 1994.

Rebouche, C.J.; Engel, A.G. Kinetic compartmental analysis of carnitine metabolism in the dog. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 220, n. 1, p. 60-70, 1983.

Reger, M.A. *et al*. Effects of beta-hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiology of Aging*, v. 25, n. 3, p. 311-4, 2004.

Roudebush, P.; Keene, B.W. Cardiovascular disease. In: Hand, M.S.; Thatcher, C.D.; Remillard, R.L.; Roudebush, P.; Novotny, B.J. (Ed.). *Small animal clinical nutrition*. 5. ed. Topeka, Kansas: Mark Morris Institute; 2010. p. 734-763.

Roudebush, P.; Schoenherr, W.D. Skin and hair disorders. In: Hand, M.S.; Thatcher, C.D.; Remillard, R.L.; Roudebush, P. *Small animal clinical nutrition*. 5. ed. Topeka: Mark Morris Institute; 2010, p. 637-670.

Rosychuk, R.A.W. Lhama dermatology. *Veterinary Clinics of North America – Food Animal Practice*, v. 10, p. 232-3, 1994.

Sakabe, M.; Shiroshita-Takeshita, A.; Maguy, A.; Dumesnil, C.; Nigam, A.; Leung, T.K. *et al*. Omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation associated with heart failure but not atrial tachycardia remodeling. *Circulation,* v. 116, p. 2101-2109, 2007.

Saker, K.E.; Eddy, A.L.; Thatcher, C.D.; Kalnitsky, J. Manipulation of dietary (n-6) and (n-3) fatty acids alters platelet function in cats. *Journal of Nutrition.* 128: 2845S-2647S, 1998.

Saker, R.; Remillard, R.L. Critical care nutrition and enteral-assisted feeding. In: Hand, M.S. *et al*. (Eds.). *Small animal clinical nutrition*. 5. ed. Topeka, Kansas: Mark Morris Institute; 2010. p. 439-476.

Sanderson, S.L. Taurine and carnitine in canine cardiomyopathy. *The Veterinary Clinics of North America – Small animal practice*, v. 36, n. 6, p. 1325-43, vii–viii, 2006.

Scorza, F.A.; Cavalheiro, E.A.; Arida, R.M. *et al*. Positive impact of omega-3 fatty acid supplementation in a dog with drug-resistant epilepsy: a case study. *Epilepsy Behav*, v. 15, p. 527-528, 2009.

Scott D.W.; Miller W.H.; Griffin, C.E. Muller and Kirk's small animal dermatology. In: *Small animal dermatology* 6. ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 913-920.

Scott, D.N.; Miller, W.H.; Griffin, C.E. Nutritional skin diseases. In: *Small animal dermatology*. 6. ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2001. p. 1112-1124.

Seawright, A.A.; English, P.B.; Gartner R.J.W. Hypervitaminosis A of the cat. *Advances in Veterinary Scienc & Comparative Medicine*, v. 14, p. 1-27, 1970.

Serisier, S.; Leray, V.; Poudroux, W.; Magot, T.; Ouguerram, K.; Nguyen, P. Effects of green tea on insulin sensitivity, lipid profile and expression of PPARα e PPAR and theis target genes in obese dogs. *British Journal of Nutrition*, v. 99, p. 1208-1216, 2008.

Setnikar, I.; Giacchetti, C.; Zanolo, G. Pharmacokinetics of glucosamine in the dog and in man (abstract). *Arzneimittel-Forschung*, v. 36, n. 4, p. 729-35, 1986.

Shanmuganayagam, D., Beahm, M.R., Osman, H.E., Krueger, C.G., Reed, J.D., Folts, J.D. Grape seed and grape skin extraxts eliit greater antiplaquetelet effect when used in combination than when used individually in dogs and humans. *The Journal of Nutrition*, v. 132, p. 3592-3598, 2002.

Smith, C.E.; Freeman, L.M.; Rush, J.E.; Cunningham, S.M.; Biourge, V. Omega-3 fatty acids in Boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 21, p. 265-273, 2007.

Souba, W.W. Interorgan ammonia metabolism in health and disease: a surgeon´s view. *Journal of Parenteral and Enteral*, v. 11, p. 569, 1987.

Taha, A.Y.; Henderson, S.T.; Burnham, W.M. Dietary enrichment with medium chain triglycerides (ac-1203) elevates polyunsaturated fatty acids in the parietal cortex of aged dogs: Implications for treating age-related cognitive decline. *Neurochemical Research*, v. 34, n. 9, p. 1619-1625, 2009.

Terada, A.; Hara, H.; Nakajyo, S. Ichikawa, H.; Hara, Y..; Fukai, K. *et al*. Effect of supplementation of tea polyphenols on the caecal flora and caecal matabolites of chicks. *Microbial Ecology in Health and Disease*, v. 6, p. 3-9, 1993.

Toll, P.W. *et al*. Obesity. In: Hand, M.S. *et al*. (Eds.). *Small animal clinical nutrition*. 5. ed. Topeka, Kansas: Mark Morris Institute; 2010. p. 501-542.

Towell, T.L.; Richardson, D.C. Nutritional management of osteoarthritis. In: Hand, M. S. *et al*. (Eds.). *Small animal clinical nutrition*. 5. ed. Topeka, Kansas: Mark Morris Institute; 2010. p. 695-713.

Vandeweerd, J.M. *et al*. Systematic review of efficacy of nutraceuticals to alleviate clinical signs of osteoarthritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 26, n. 3, p. 448-456, 2012.

Virtanen, J.K.; Mursu, J.; Voutilainen, S.; Tuomainen, T.P. Serum long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of hospital diagnosis of atrial fibrillation in men. *Circulation*, v. 120, p. 2315-2321, 2009.

Von Haehling, S.; Lainscak, M.; Springer, J.; Anker, S.D. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 121, p. 227-252, 2009.

Watson, T.D.G. Diet and skin disease in dogs and cats. *The Journal of Nutrition*, v. 128, p. 2783S-2789S, 1998.

Welbourne, T.C.; Joshi, S. Hepatic enzymes of glutamine and uregenesis in metabolic acidosis. *Proceedings of the Society*

for Experimental Biology and Medicine, v. 182, p. 399, 1986.

Whitmer, J.T. L-carnitine treatment improves cardiac performance and restores high- energy phosphate pools in cardiomyopathic Syrian hamster. *Circulation Research*, v. 61, n. 3, p. 396-408, 1987.

Windmueller, H.G.; Spaeth, A.E.; Vascular perfusion of rat small intestine: Metabolic studes with isolated and situ preparation. *Federation Proceedings*, v. 36, p. 177, 1977.

Wischmeyer, P.E. Glutamine: role in gut protection in critical illness. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, v. 9, p. 607-612, 2006.

60

Macroelementos e Microelementos

Enrico Lippi Ortolani

HISTÓRICO

A importância da necessidade de vários macro- e microelementos para o homem e os animais tem, de alguma forma, sido descrita por historiadores muito tempo antes de Cristo; grande parte destas descrições referem-se principalmente às consequências da deficiência ou do excesso dos elementos. De fato, em um tratado sobre o manejo de fazendas romanas *De Agri Cultura* escrito por Marcus Porcius Cato (234 a 149 a.C.), descrevia-se: "Estoque a palha de cevada e trigo... mantenha sobre cobertura e as asperja com sal e ofereça em lugar do feno" (Morris, 1980); portanto, enfatiza-se a importância de suplementar os animais com cloreto de sódio.

Durante a grande viagem de Marco Polo à China, no século 13, quase toda sua empreitada foi interrompida, pois, ao atravessar uma determinada região daquele país, seus cavalos tiveram graves problemas de casco, impossibilitando-os de cavalgarem. Porém, somente neste século, soube-se que naquela região, os teores de selênio nos capins eram bastante elevados e que os problemas nos cascos dos cavalos, descritos no diário de Marco Polo, foram provocados pela intoxicação por selênio.

A maioria dos macro- e microelementos e sua função biológica começaram a ser estudados nas primeiras décadas deste século. Contudo, muito ainda há de se avançar no estudo dos elementos, pois alguns deles, sempre descritos como elementos tóxicos (p. ex., cromo, arsênio etc.), têm sido demonstrados como essenciais, em doses extremamente reduzidas, ou em situações especiais em que os animais são submetidos ao estresse.

CLASSIFICAÇÃO

Mais de uma centena de elementos químicos já foram isolados ou classificados quanto às suas propriedades físico-químicas. Alguns destes são gases ou se apresentam em quantidades ínfimas ou são pouco encontrados na biosfera, onde a vida acontece. De modo geral, os elementos encontrados no organismo do animal podem ser divididos em três grandes grupos, quanto à **relação biológica**: elementos tóxicos, sem função definida e os essenciais.

Os **elementos tóxicos** são aqueles que, quando presentes em altas concentrações no organismo, causam efeitos nocivos, como, por exemplo, chumbo, mercúrio, césio etc. Os **elementos sem função definida** são os normalmente encontrados no organismo em concentrações mensuráveis, mas que não foram relacionados com quaisquer funções orgânicas; são exemplos o boro (que é essencial para as plantas), o silício, o lítio etc. Os **elementos essenciais** são aqueles que são imprescindíveis ou importantes para o pleno desenvolvimento da vida, da produção ou da homeostase, e na sua falta podem gerar problemas de saúde; entre os mais conhecidos citam-se o cálcio, o fósforo, o cobre, o zinco etc.

Os elementos essenciais podem ser classificados quanto à **concentração** destes no organismo em: elementos primários, macro- e microelementos. Os **elementos primários** estão presentes em grandes

quantidades no organismo, sendo os responsáveis pela constituição das células e fluidos corpóreos. Estes elementos apresentam-se em quantidades superiores a 2%, sendo responsáveis por 96,1% do peso corpóreo dos mamíferos; são oxigênio, carbono, hidrogênio e nitrogênio.

Os **macroelementos** estão presentes em quantidades inferiores a 2% e superiores a 0,049% do peso corpóreo; são expressos em porcentagem ou g/kg de peso vivo; são cálcio, fósforo, potássio, cloro, sódio, enxofre e magnésio. A soma destes elementos representa cerca de 3,75% do peso corpóreo.

Os **microelementos**, ou também chamados **elementostraço** ou **oligoelementos**, estão presentes em quantidades pequenas no organismo e são expressos em mg/kg ou ppm (partes por milhão) ou em µg/kg (partes por bilhão) de peso vivo. Estes elementos são ferro, flúor, zinco, cobre, manganês, iodo, cobalto, molibdênio, selênio, cromo, arsênio, níquel, alumínio e vanádio. A soma destes elementos representa menos de 0,15% do peso vivo dos mamíferos.

No Quadro 60.1 encontra-se expressa a concentração dos principais elementos essenciais presentes no organismo.

Outra classificação dos elementos essenciais é quanto à **função** exercida no organismo animal: função estrutural, função físico-química e função catalisadora de reações bioquímicas. A **função estrutural** caracteriza-se pela participação, principalmente de macroelementos, na constituição da estrutura dos órgãos, como por exemplo o papel de cálcio, fósforo, e em menor grau magnésio, na matriz mineral óssea.

A **função físico-química** caracteriza-se pela ação do elemento *per se* na execução de uma tarefa biológica. Cita-se como exemplo a ação do potássio e, em menor grau, do sódio, do cloro e de outros na condução do impulso nervoso ou na condução do impulso cardíaco; do cálcio na contração muscular, ou na transmissão dos impulsos nervosos na placa neuromuscular; do papel do cloro, do enxofre, do sódio e do potássio na manutenção do equilíbrio acidobásico nos vários compartimentos do organismo etc.

QUADRO 60.1 Composição média dos elementos presentes na matéria fresca de mamíferos.

Elementos	%	g/kg	mg/kg	mg/kg
Primários				
Oxigênio (O)	66			
Carbono (C)	17,5			
Hidrogênio (H)	10,2			
Nitrogênio (N)	2,4			
Macroelementos				
Cálcio (Ca)	1,6	16		
Fósforo (P)	0,9	9		
Potássio (K)	0,4	4		
Cloro (Cl)	0,3	3		
Sódio (Na)	0,3	3		
Enxofre (S)	0,2	2		
Magnésio (Mg)	0,05	0,5		
Microelementos				

Ferro (Fe)			50	
Flúor (F)			50	
Zinco (Zn)			20	
Cobre (Cu)			4	
Alumínio (Al)			3,5	
Manganês (Mn)				500
Iodo (I)				300
Arsênio (As)				200
Cobalto (Co)				100
Cromo (Cr)				90
Molibdênio (Mo)				70
Selênio (Se)				60

A **função catalisadora de reações bioquímicas** está principalmente relacionada aos microelementos incorporados ou associados a **enzimas**, **coenzimas** ou **cofatores**, **metaloproteínas** e **hormônios**; estes elementos têm papel fundamental como reguladores da velocidade (catalisadores) ou de desencadeamento de reações bioquímicas orgânicas.

Quando uma enzima contém necessariamente um micro- ou macroelemento no sítio ativo de ação, esta passa a ser chamada de **metaloenzima**. Na molécula da metaloenzima glutationa peroxidase existem, obrigatoriamente, quatro moléculas de selênio, que se colocam, estrategicamente, nos sítios ativos da molécula, tendo papel de destaque na catálise, acelerando centenas de vezes a destruição dos peróxidos, em especial do H_2O_2 pela glutationa. Ainda, como exemplo, cita-se a participação do cobre em metaloenzimas. Até o momento já foram catalogadas 26 metaloenzimas contendo este elemento, entre as mais importantes tem-se: a citocromo C oxidase, a superóxido dismutase e a lisil oxidase.

As coenzimas, ou cofatores, são substâncias que controlam indiretamente a atividade de uma enzima ou de uma reação química. O cobalto, por exemplo, participa ativamente do núcleo da molécula da vitamina B_{12} (5-desoxiadenosil cobalamina), representando 4% do peso desta molécula. Uma das funções da vitamina B_{12} é regular a ação da enzima metilmalonil-CoA mutase, que transforma metilmalonil-CoA em succinil-CoA, na rota metabólica do proprionato ao ciclo de Krebs, para produção de energia.

As metaloproteínas são moléculas proteicas, que contêm geralmente microelementos ligados à sua composição estrutural e função bioquímica, podendo ter atividades metabólicas independentes do sistema enzimático. A mais conhecida de todas é a hemoglobina, que contém no centro do seu núcleo pirrólico uma molécula de ferro, vital para carrear oxigênio a toda economia animal. Outro exemplo de metaloproteínas são as metalotioneínas, ligadas ao controle de absorção e excreção de vários microelementos no organismo, em especial o cobre e o zinco; a metalotioneína contém vários átomos de zinco na sua molécula.

Finalmente, o exemplo solitário da presença de microelementos em **hormônios** é o do iodo na molécula das várias formas de tiroxina, produzida pela glândula tireoide.

MECANISMO DE HOMEOSTASE NO METABOLISMO DOS MACROELEMENTOS E MICROELEMENTOS

Os macro- e microelementos são provenientes da dieta, da água ingerida e de prováveis contaminantes presentes na dieta, como por exemplo, a ingestão de solo em animais mantidos em pastejo. Frequentemente, as

diferentes espécies animais, criadas em condições intensivas ou extensivas, podem apresentar deficiências ou excessos dos vários elementos no organismo. Contudo, antes que isto aconteça, uma série de mecanismos de homeostase, do metabolismo daquele elemento, entra em ação para compensar o desequilíbrio. Por exemplo, animais que recebem dieta deficiente em zinco podem apresentar absorção intestinal (disponibilidade)praticamente total (100%) do elemento na dieta. Por outro lado, animais que recebem, pela dieta, cerca de seis vezes mais que a quantidade adequada de zinco, apresentam diminuição na disponibilidade (37%) do elemento. Podem-se citar, ainda, como mecanismos homeostáticos, o aumento ou a diminuição da excreção endógena urinária, maior ou menor reciclagem interna de elementos (p. ex., fósforo salivar em ruminantes), entre outros. Quando as limitações biológicas de homeostase são ultrapassadas pelo excesso ou pela deficiência de aporte ou de disponibilidade de um determinado elemento, começam a manifestar-se os desequilíbrios, pela queda da produção, de crescimento, de desempenho, aparecimento de vários sinais clínicos, podendo levar os animais à morte.

Os macro- e microelementos estão distribuídos em três compartimentos dentro do organismo: **estoque**, local ou órgão onde existe a armazenagem natural do elemento na economia animal; concentração do elemento no sangue circulante, formando o que se chama de **compartimento homeostático** ou **de distribuição**, onde o animal tem uma tendência a manter os teores do elemento dentro de determinados valores adequados; e **compartimento funcional,** ou seja, o sítio de ação de determinado elemento, representado, por exemplo, pela concentração de uma enzima, ou cofator.

Toda vez que o balanço de um determinado elemento dentro do organismo estiver negativo, no caso de a excreção ser maior que a absorção ou quando o aporte ou a disponibilidade do elemento na dieta não forem suficientes para atender à demanda exigida, inicia-se um estado carencial.

Por outro lado, as intoxicações por elementos essenciais, em animais domésticos, são de menor de frequência e, em muitos casos, estão ligadas a erros no manejo dietético, contaminação do ambiente ou iatrogenia, no tratamento de estados carenciais.

MACROELEMENTOS

O cálcio e o fósforo são dois macroelementos bastante relacionados e devem ser estudados em conjunto devido às suas grandes afinidades. Ainda se considera fundamental no metabolismo do cálcio e do fósforo a vitamina D que intimamente regula o metabolismo destes dois elementos, em especial, o do cálcio.

Cálcio

Distribuição. A grande maioria do cálcio orgânico (99%) está localizado nos ossos e dentes, sendo o primeiro deles o órgão-reserva do elemento. O restante do cálcio está disperso pelos tecidos e fluidos, mas apesar de estar em pequenas quantidades, tem um papel muito importante em várias funções. Parte do cálcio presente no plasma está em forma livre ionizável (cerca de 47%) e o restante se encontra ligado às proteínas, em especial à albumina.

Funções. A mais conhecida delas é a participação ativa na estrutura dos ossos e dentes, sendo o elemento presente em maior quantidade na molécula da hidroxiapatita, representando cerca de 20% ou mais do peso vivo de um osso. Além desta função estrutural, o cálcio está diretamente ligado à contração muscular, por meio do controle da liberação de trifosfato de adenosina (ATP) no sistema actina-miosina. O cálcio também regula a contração muscular cardíaca e da musculatura lisa. O cálcio ainda controla, indiretamente, pelo aumento ou pela diminuição dos níveis de potássio, a passagem de estímulos nervosos pelo neurônio, e a passagem do impulso nervoso pela placa neuromuscular, por meio da liberação de acetilcolina. Este elemento está relacionado com coagulação sanguínea, produção láctea e da casca do ovo.

Metabolismo. Este é complexo, mas grandes avanços foram feitos para sua compreensão nestas últimas décadas. Grande parte do cálcio é absorvida no intestino delgado pelos enterócitos. A maior ou menor absorção do cálcio neste sítio está ligado à produção de 1,25 $(OH)_2$ vitamina D, que estimula a síntese de RNA mensageiro, produzindo uma proteína específica carreadora de cálcio. Fêmeas em lactação, em postura e animais em crescimento têm maior síntese de 1,25 $(OH)_2$ vitamina D que outros animais. Os detalhes do metabolismo deste elemento estão descritos no *Capítulo 29*.

Alterações do metabolismo. Em **ruminantes**, a deficiência de cálcio é rara, pois os capins são ricos em cálcio, durante todas as estações do ano. Assume importância a hipocalcemia da parturiente, em especial em vacas leiteiras, devido à crise temporária na manutenção dos níveis de calcemia no período de periparto. Acomete vacas e cabras leiteiras parturientes,

principalmente a partir da terceira lactação, e ovelhas albergando três ou quatro fetos, no final do período gestacional. É caracterizado pela diminuição brusca e temporária do cálcio ionizável sanguíneo, o que provoca um quadro inicial de hiperestesia seguido de quadro de depressão nervosa e que, se não for tratado, pode levar, na maioria das vezes, o animal à morte.

A enfermidade é cosmopolita e a incidência é muito alta nos países nórdicos (11%). No Brasil, Ortolani (1995) mostrou que 4,25% das vacas parturientes podem apresentar a afecção.

Vários são os **fatores predisponentes** para o aparecimento da enfermidade. Entre eles citam-se a **idade**; quanto maior a idade das parturientes, maior o risco de apresentar hipocalcemia. A **raça** também é considerada como fator predisponente; vacas Jersey são mais predispostas à hipocalcemia, pois produzem maiores quantidades de colostro que outras raças leiteiras e, ainda, apresentam menor capacidade de reabsorção óssea. **Superalimentação** no período pré-parto também provoca redução do apetite após o parto, diminuindo a disponibilidade de cálcio à fêmea. **Antibióticos aminoglicosídeos** (estreptomicina, gentamicina, neomicina etc.) se ligam temporariamente (quatro a seis horas) ao cálcio livre para a distribuição aos tecidos e não são recomendados para uso sistêmico no último dia pré-parto e nos próximos 2 dias após este evento. A ingestão exclusiva de **capins do gênero *Setaria*** (principalmente adubados com fertilizantes ricos em potássio) são contraindicados para vacas secas, pois os capins podem acumular oxalato, que, se não desdobrado pelos microrganismos ruminais, podem se combinar com o cálcio dietético, diminuindo a sua disponibilidade.

Vários são os **fatores determinantes** que podem desencadear um quadro de hipocalcemia em parturientes. Assim, desde a década de 1950 admite-se que a ingestão de altos **teores de cálcio dietético** no período pré-parto desencadeie hipocalcemia, bem como a **ordenha completa e frequente do colostro**, pois este contém mais que o dobro de cálcio que o leite comum. Quanto mais radical for a ordenha, principalmente nas primeiras horas após o parto, mais cálcio solúvel será mobilizado para a formação do colostro.

A **patogenia** do processo está intimamente relacionada com os níveis de cálcio ionizável e a atuação deste elemento no sistema neuromuscular. Normalmente, o cálcio participa direta ou indiretamente na passagem dos estímulos nervosos pelos neurônios, pela placa neuromuscular e na contração muscular. A condução dos impulsos nervosos pelos neurônios se dá principalmente pela migração de potássio pelo ambiente extra- e intraneural. Concentrações altas de cálcio provocam uma queda nos níveis de potássio, diminuindo a velocidade de condução e a excitabilidade nervosa. Níveis baixos de cálcio têm efeito oposto, com aumento da excitabilidade, só que esta é temporária devido ao limiar relativamente baixo do processo. Quando este limiar é alcançado, inicia-se um breve período de parada de passagem de estímulos.

A transmissão do impulso nervoso do neurônio para a fibra muscular se faz por meio da liberação de acetilcolina pela fenda neuromuscular. Neste caso, quanto maior for a concentração de cálcio ionizável, maiores serão a liberação de acetilcolina e a transmissão neuromuscular.

Finalmente, com a chegada do impulso nervoso na musculatura, existe a liberação de cálcio, que desencadeará o processo de contração muscular do sistema actina-miosina. Níveis muito elevados de cálcio provocarão espasmo muscular. Teores relativamente baixos promoverão uma contração temporária da musculatura (tetania). Concentrações muito baixas de cálcio produzirão um quadro inicial de paresia muscular, seguida de paralisia.

O magnésio tem um papel oposto ao cálcio em todos estes mecanismos de transmissão de estímulos nervosos citados antes.

O quadro clínico na hipocalcemia é resultante da soma dos efeitos, descritos anteriormente, condicionados primariamente pelos níveis de cálcio e magnésio ionizáveis no sangue. Assim, vacas com hipocalcemia e normomagnesemia ou ligeira hipermagnesemia, situação comumente encontrada em nossas condições, têm um quadro clínico inicial de hiperestesia, marcado por tetania muscular e excitabilidade nervosa, com duração de 40 min até 8 h. De acordo com a diminuição dos níveis de cálcio ionizável, o quadro clínico modifica-se completamente, ocorrendo paralisia muscular, depressão nervosa caracterizada pelo aspecto de sonolência e pela atitude de “autoauscultação”. Se a hipocalcemia se intensificar, o quadro se agrava com a perda de consciência, intensa depressão nervosa e paralisia muscular. Em condições de hipomagnesemia e hipocalcemia concomitantes, o quadro é de contrações musculares acentuadas e persistentes, convulsões tetânicas e trismos.

No caso de hipocalcemia e normomagnesemia, ocorre taquicardia com hipofonese; e na hipomagnesemia,

provoca taquicardia com hiperfonese.

O tratamento usual da hipocalcemia é a injeção de soluções contendo sais de cálcio. Dentre os sais utilizados destacam-se o borogliconato, o gliconato e o cloreto de cálcio. O mais solúvel destes é o cloreto, o que torna mais perigoso o risco de uma intoxicação pelo cálcio, além de o cloreto ser mais irritante para os tecidos. A única função do boro é aumentar a estabilidade da molécula. Soluções que contêm gliconato de cálcio apresentam cerca de 8,3% da molécula de cálcio ionizável. Melhores respostas na terapia de vacas com hipocalcemia são obtidas com doses de 6 a 9 g de cálcio injetável. Os sinais indicativos de melhora clínica durante o tratamento são: tremores musculares finos, eructação, aumento de intensidade de batimentos cardíacos, pulso se torna evidente, retorno de defecação e tentativa de o animal se manter em estação. Uma outra forma de tratamento da hipocalcemia é a administração, pela via oral, de soluções contendo cálcio; empregam-se o propionato e o cloreto de cálcio, na dose de 75 g de cálcio elementar, sendo o primeiro sal o mais eficiente.

A **intoxicação iatrogênica pelo cálcio** é evidenciada por bradicardia (diminuição dos batimentos abaixo de 50 por minuto) e arritmia. O quadro de intoxicação pode ser revertido com o uso de 8 a 10 mg de sulfato de atropina (por via intravenosa), em uma única dose.

Em **cães**, raças de cães de grande porte, como o Rottweiler, São-bernardo, Fila, Pastor-alemão, entre outras, apresentam nos primeiros meses de vida um ritmo de crescimento muito rápido, multiplicando o peso vivo de nascimento em até cerca de 30 vezes após 9 meses de vida. Isto requer que haja um correspondente crescimento de arcabouço ósseo para sustentar tamanha massa muscular. Quando estes cães são alimentados com dietas caseiras, à base de cereais, farináceos e carne, existe um grande desequilíbrio no oferecimento de cálcio e fósforo, com grande predomínio do segundo elemento. De fato, sabe-se que a relação cálcio:fósforo dos principais alimentos presentes em dietas caseiras são: arroz e feijão, 1:3; macarrão e batata, 1:8; carne bovina, 1:25; carne de frango, coração de boi e pulmão, 1:20; fígado, 1:360; leite, 1,3:1; queijo, 0,8:1.

Cães que recebem dietas muito ricas em fósforo têm hiperfosfatemia, que, embora não estimule diretamente a secreção de paratormônio, diminui tenuamente as concentrações de cálcio sanguíneo, e este estímulo provoca a secreção de paratormônio. Este hormônio aumenta tanto a reabsorção tubular renal de cálcio como óssea, visando manter a homeostase da calcemia. Contudo, com a prolongada ingestão de dietas pobres em cálcio e ricas em fósforo, mantém-se o hiperparatireoidismo compensatório, fazendo com que a prolongada reabsorção óssea promova adelgaçamento da região cortical óssea, diminuindo a resistência deste arcabouço. O primeiro sinal clínico manifestado é a claudicação, que pode variar de uma insegurança no andar até a total imobilidade. Com a fragilidade da estrutura dos ossos longos dos membros, principalmente dos anteriores, a força de tensão provocada pelos tendões e ligamentos sobre o osso faz com que o eixo ósseo se deforme, provocando um abaulamento (“perna de vaqueiro”) e o aparecimento de “achinelamento” dos carpos. Fraturas ósseas e dor ao andar também são sinais evidentes. Imagens de radiografia mostram grande adelgaçamento nos ossos lombares, longos e crânio. A região epifisária óssea se encontra espessada e com pequena densidade.

O tratamento da osteodistrofia consiste na modificação imediata da dieta, corrigindo a relação cálcio:fósforo para 2:1 por meio de suplementos contendo fosfato tricálcico ou carbonato de cálcio. Tratamento com vitamina D pode ser empregado, temporariamente, apenas nos casos mais graves a fim de estimular a disponibilidade dietética de cálcio. Com o advento de rações comerciais balanceadas, tem ocorrido diminuição marcante na incidência de casos de hiperparatireoidismo nutricional secundário em cães.

Fósforo

Distribuição. Cerca de 80% do total do fósforo no organismo se encontra presente nos ossos e dentes. Os outros 20% se distribuem principalmente no interior das células sanguíneas, hepáticas e de outros órgãos, sendo baixos os níveis de fósforo nos fluidos extracelular e no plasma.

Funções. Várias são as funções do fósforo, com destaque para transferência, conservação e captura de energia no sistema biológico, armazenada em forma de ATP e gerada por meio do processo bioquímico denominado fosforilação oxidativa na cadeia respiratória de oxidação, dentro da mitocôndria. Outra função importante do fósforo é sua participação na estrutura óssea, representando cerca de 10% do peso original de um osso. Este elemento participa, ainda, da estrutura bioquímica de

grande número de moléculas, como por exemplo, os fosfolipídios responsáveis pela metabolização das gorduras, e as enzimas como, por exemplo, da celulose dos microrganismos ruminais, responsável pelo desdobramento da celulose dietética.

Metabolismo. O fósforo da dieta é absorvido principalmente nas primeiras porções do intestino delgado dos ruminantes e na maioria dos monogástricos, com exceção dos equídeos que o absorvem nos segmentos posteriores do cólon. Desde que a fonte de fósforo esteja disponível, quanto maior a ingestão de fósforo dietético, maior será a absorção deste elemento pelos intestinos, diferentemente do cálcio, que apresenta mecanismos intrínsecos para regular sua absorção. Altos níveis de cálcio, magnésio, alumínio e ferro na dieta podem formar complexos insolúveis com o fósforo diminuindo sua absorção. Em ovinos, foi demonstrado o aumento da relação Ca:P superior a 3 (3,6) promovendo diminuição na disponibilidade de fósforo (na ordem de 18%).

Grande parte do fósforo presente nos grãos e nas forragens (60% a 80%) encontra-se ligado aos fitatos, que praticamente não são destruídos pela ausência da enzima fitase, presente em certas bactérias ruminais.

O fósforo é absorvido por via ativa, e quando os níveis de fósforo no sangue estão diminuídos, existe aumento de produção de vitamina 1,25 $(OH)_2$ D, a qual aumenta a eficiência de absorção intestinal de fósforo, independentemente dos níveis de cálcio plasmático. O fósforo absorvido é distribuído a toda economia animal e, por ação da calcitonina, é incorporado (acreção) aos ossos, órgão reserva. Na sua deficiência, ocorre o sistema inverso pela ação do paratormônio, promovendo a reabsorção óssea. Nos ruminantes, a homeostase do fósforo é regulada pela saliva, que pode secretar, diariamente, cerca de 70 a 80% do fósforo endógeno (30 a 40 g em um bovino adulto), em especial para reciclar este elemento para o perfeito funcionamento das bactérias ruminais. O paratormônio também tem um papel significativo na secreção de fósforo salivar, aumentando seus níveis neste fluido. A excreção de fósforo nos monogástricos ocorre primariamente por via urinária. Diferentemente dos monogástricos, os ruminantes apenas excretam quantidades significativas de fósforo pela urina quando os níveis de fósforo no sangue são muito elevados.

Necessidades. Variam de acordo com a espécie, a idade e a produção animal. De modo geral, pode-se afirmar que os monogástricos têm necessidades maiores de fósforo que os ruminantes. Os cães em crescimento e lactantes necessitam de uma dieta com 0,9% da matéria seca de fósforo; frangos em crescimento e galinhas em postura, respectivamente, 0,7% e 0,6%; suínos em crescimento e em lactação, ao redor de 0,5%; potros e éguas em lactação, respectivamente, 0,3% e 0,4%; bovinos em crescimento, fêmeas em prenhez, lactação e machos em terminação, respectivamente, 0,3, 0,22, 0,31 e 0,15%; para ovinos em crescimento, gestação e lactação, respectivamente, 0,28, 0,22 e 0,32%.

Carência. É um dos desbalanços nutricionais mais importantes que ocorrem em ruminantes criados no Brasil, uma vez que os solos e as pastagens apresentam níveis médios de fósforo inferiores aos adequados, fazendo com que os animais necessitem de suplementação por meio do oferecimento de sais minerais ricos em fósforo.

Os sinais clínicos da carência de fósforo são os mais variados possíveis, iniciando com diminuição no apetite, queda no ganho de peso e na produção láctea, diminuição na fertilidade de fêmeas caracterizada por prolongadas aciclias, osteopenia e menor resistência óssea predispondo ao aparecimento de fraturas, principalmente nos ossos de costelas e nas vértebras, e alteração no comportamento com aparecimento de aberrações no apetite, como osteofagia e necrofagia. Tal alteração pode predispor os ruminantes ao botulismo, pela ingestão de toxina presente em ossos ou tecidos moles de carcaças dos animais mortos.

Tratamento. É feito com a correção dietética por meio da suplementação com sais minerais ricos em fósforo. A fonte e a forma química de fósforo nos sais minerais são de fundamental importância na disponibilidade do elemento para os ruminantes. A fonte de fósforo representa cerca de 80%, ou mais, do custo total de um sal mineral. Muitos sais minerais comercializados no Brasil apresentam problemas de formulação que se refletem na qualidade desses sais, por apresentarem baixos níveis de fósforo na fórmula ou a presença de fonte de fósforo com pequena disponibilidade, como é o caso do fosfato de rocha, muito usado devido ao baixo custo. Outro inconveniente do fosfato de rocha é o seu alto teor de flúor, que pode variar de 2,52 a 1,34% da matéria seca, respectivamente, fosfato de rocha de Catalão e de Tapira. Embora o flúor seja um elemento essencial aos animais, a ingestão de altas doses de fosfato de rocha, por período prolongado, pode provocar o aparecimento de fluorose, quadro que se caracteriza pelo desgaste anormal dos dentes, claudicação, fraturas, exostoses, principalmente em animais jovens e em ruminantes.

No Quadro 60.2 encontram-se dados sobre as várias fontes de fósforo mais utilizadas nos sais minerais comercializados para ruminantes, no Brasil.

Os monogástricos, em especial as aves e suínos, obrigatoriamente necessitam de suplementação com

fontes de fosfato inorgânico, para obterem alto desempenho produtivo.

Intoxicação. É rara a intoxicação pelo fósforo, contudo seu excesso na dieta pode provocar desequilíbrios na relação cálcio e fósforo, originando distúrbios, já citados anteriormente. Em pequenos ruminantes, em especial machos jovens castrados, o excesso de fósforo dietético pode provocar **urolitíase**, por aumento de excreção urinária de fósforo, que em pH urinário alcalino forma complexos com o cálcio, magnésio precipitando-se e dando origem ao cálculo; este pode, aos poucos, se acumular e obstruir a uretra, no apêndice vermiforme, no "S" peniano ou em todo trato urinário. O tratamento pode não surtir resultados, e a prevenção é imperiosa. A prevenção se baseia na diminuição dos níveis de fósforo na dieta (não superior a 3 g de fósforo/cabeça/dia) ou no oferecimento de sais na dieta que diminuam o pH urinário, evitando assim a precipitação dos sais de fósforo, como o cloreto de amônio (1,5% da matéria seca da dieta). Outra forma bastante eficiente de se prevenir a urolitíase é o oferecimento de 1,5% de cloreto de cálcio, que também promove a acidificação da dieta, além de diminuir a disponibilidade de fósforo.

Sódio

Distribuição. Cerca de 90% sódio encontram-se no espaço extracelular, destacando-se plasma, fluidos intersticiais e medula óssea. O restante se localiza no interior das células. A medula óssea é um órgão-estoque de sódio, mas mesmo durante a carência sua retirada deste local é diminuta.

Funções. A principal função é a manutenção dos fluidos no interior dos vasos, tanto que é chamado de "esqueleto osmótico", controlando a pressão osmótica e o metabolismo da água no corpo. O cloreto também atua em conjunto com o sódio nessa função. O sódio regula a bomba sódio-potássio ATPase, ajudando na absorção de nutrientes como glicose e aminoácidos. Tem um papel importante no equilíbrio acidobásico, pois é o principal cátion do organismo. Também atua na transmissão de impulsos nervosos.

QUADRO 60.2 Disponibilidade e concentração de várias fontes de fósforo para ruminantes.

Fonte de fosfato	Fórmula	% de P	Disponibilidade* (%)
Tricálcico	$Ca_3 (PO_4)_2$	20	100
Ácido fosfórico	$H_3 PO_4$	23,7	125
Monoamônio	$NH_4 (H_2 PO_4)$	24	130
Farinha de ossos (calcinada)	$Ca_{10}(HPO_4)_6 H_2O$	11	90
Bicálcico	$Ca(HPO_4)2 H_2O$	18	110
Monocálcico	$Ca(H_2 PO_4)$	24,5	115
Rocha (média)	$Ca_3(PO_4)_2Ca_X$	13,3	30

*Em relação ao fosfato tricálcico.

Metabolismo. É absorvido tanto no intestino delgado como no grosso, em grande parte de forma passiva. É principalmente excretado na urina, no suor e nas fezes, sendo reciclado ao rúmen pela saliva nos animais ruminantes. Sua regulação no organismo é controlada principalmente pela excreção renal, por meio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que atua reabsorvendo o sódio nos túbulos renais, ocorrendo o contrário com o hormônio antidiurético.

Necessidades. Os equinos têm o maior requerimento de sódio, seguidos de vacas leiteiras, aves, suínos, outros ruminantes e carnívoros domésticos. Os requerimentos variam de 0,3 a 0,05% de Na/kg de matéria seca.

Carência. As pastagens brasileiras, em especial as distantes do mar, são muito pobres em sódio, o que torna comum os quadros de carência, caso não haja suplementação. Animais carentes podem manifestar aberrações no apetite, como ingestão de terra, madeira, urina e lã; passam a lamber o pelame um ao outro; reduzem o ganho de peso e a produtividade; ocasionalmente pode ser causa de canibalismo.

Tratamento. A suplementação com cloreto de sódio por meio da ração ou de sal mineral reverte rapidamente o quadro. Nos primeiros dias de tratamento a ingestão de sal pode ser até 10 vezes superior ao normal.

Intoxicação. Embora outras espécies sejam acometidas, os suínos, em especial os mais jovens, são os mais predispostos à intoxicação por sal. Esta pode ser superaguda ou acumulativa, sendo a última a mais frequente. Na superaguda, os animais recebem subitamente massiva dose de sódio, em seguida é oferecida água a vontade. Na acumulativa o rebanho é previamente alimentado por longos períodos com dieta rica em sódio; após uma abrupta restrição temporária de água, esta é oferecida de maneira ilimitada. De 12 a 24 h após a ingestão de água, o quadro clínico se manifesta caracterizado por apatia, desidratação, andar cambaleante devida a cegueira, tremores musculares, convulsão e morte. Em geral, é encontrado edema cerebral e pulmonar.

MICROELEMENTOS

Cobre

O cobre (como cobalto, ferro, manganês e zinco) é um elemento metálico de transição, de caráter básico, que apresenta como característica química a facilidade de se oxidar, em especial quando se apresenta na forma iônica (Cu^{+}). Este microlemento está presente no sítio ativo de algumas enzimas, que catalisam reações orgânicas oxidativas.

Distribuição. O órgão-estoque do cobre é o fígado, com 50% armazenado no citosol, 20% nos lisossomos, 20% no núcleo e o restante em demais organelas. Parte do cobre distribuído pelos tecidos e sangue está incorporado no interior de metaloenzimas, metaloproteínas ou em outras proteínas carreadoras.

Disponibilidade. O cobre proveniente dos alimentos apresenta pequena disponibilidade, apreoximadamente 4%, e está intimamente ligado à forma química, na qual se encontra este microelemento e sua solubilidade. Assim, em ordem decrescente de disponibilidade tem-se: carbonato ($Cu\ CO_3$), nitrato {$Cu\ (NO_3)_2$}, sulfato ($Cu\ SO_4$), cloreto ($Cu\ Cl_2$), óxido (Cu O) e cobre metálico. Os cereais e os grãos são geralmente ricos em cobre e apresentam disponibilidade ao redor de 9%. Nos capins, a disponibilidade do cobre é baixa, aproximadamente 2%, pois grande parte deste microelemento se apresenta como cobre metálico. Por outro lado, no capim fenado, a disponibilidade do cobre se eleva para 7%, pois este se liga a proteínas durante o processo de fenação.

Os maiores interferentes na disponibilidade do cobre, para ruminantes, são o molibdênio, o enxofre e, em menor grau, o ferro, presentes na dieta. Quanto mais altos forem os níveis de molibdênio e enxofre, menor será a disponibilidade de cobre. Quando a relação cobre:molibdênio for inferior a 3, há grande queda no ganho de peso dos animais. Isto ocorre porque o molibdênio e o enxofre (em forma de sulfeto), em condições anaeróbias e em um pH próximo do neutro, formam na fase sólida do rúmen os chamados tiomolibdatos, que se ligam ao cobre, diminuindo sua disponibilidade (Figura 60.1). Quanto mais saturada for a molécula de tiomolibdato com enxofre, maior a capacidade de quelação do cobre.

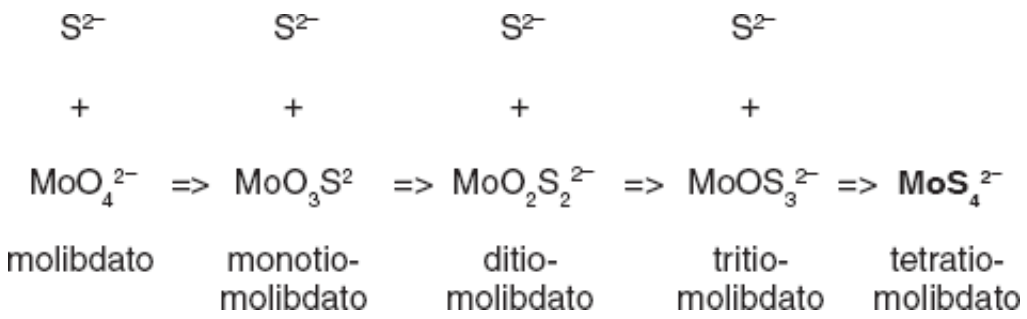
Quanto maiores o pH ruminal, a fibra bruta da dieta, a concentração de sulfetos, o número de protozoários e de matéria orgânica não digestível no conteúdo ruminal, maior será a estabilidade dos tiomolibdatos, em especial das formas tri- e tetratiomolibdato. Grande parte das moléculas de tetratiomolibdato e, em menor quantidade de tritiomolibdatos, passa incólume pelo abomaso e intestinos, sendo eliminados nas fezes.

O sulfeto *per se* pode diminuir a disponibilidade de cobre, pelo mecanismo conhecido como “arapuca”, no qual o sulfeto adentra o abomaso combinado com o ferro e, em meio ácido, se combina com o cobre solúvel.

O ferro também pode diminuir a disponibilidade do cobre por competição do mesmo sítio ativo de absorção intestinal, contudo este antagonismo tem menor proporção e importância que os demais. A ingestão de 10% da matéria seca, de solo rico em ferro, junto com as pastagens pelos ruminantes, pode diminuir a disponibilidade do cobre em até 1/3 dos valores esperados.

Metabolismo. O cobre solúvel disponível é absorvido principalmente no intestino delgado. Para tal, o cobre solúvel se liga ainda no lúmen intestinal a determinados L-aminoácidos, secretados pelos enterócitos, que funcionam como carreadores do cobre para o interior do enterócito. A absorção neste nível é controlada por uma metaloproteína chamada metalotioneína. Quanto maior a concentração desta, menor a absorção de cobre. Em seguida, o cobre se liga principalmente à albumina, sendo carreado para o fígado, onde é preliminarmente estocado. Dependendo das necessidades, o cobre é incorporado a uma outra metaloproteína denominada ceruloplasmina, sendo distribuído para toda a economia animal. Falhas de origem genética na incorporação do cobre à ceruloplasmina predispõem a raça de cão Bedlington Terrier à intoxicação pelo cobre, devido ao acúmulo deste elemento no fígado. A principal via de excreção de cobre é a biliar. Para tal, o cobre tem que se

ligar à metalotioneína, produzida nos hepatócitos. Quanto menor a capacidade de ligação da metalotioneína com o cobre, menor a capacidade de excreção de cobre hepático, predispondo os animais à intoxicação. Isto ocorre nos ovinos, em que apenas cerca de 5% do cobre hepático estão ligados a esta proteína, enquanto no homem, no suíno, nos ratos e nos fetos de quase todas as espécies, 85% do cobre estão ligados à metalotioneína.



■ **Figura 60.1** Sequência química de formação de tiomolibdatos no interior da fase sólida do rúmen.

Necessidades. O requerimento mínimo de cobre para as diferentes espécies de animais domésticos é bastante variável. Cães, gatos, suínos e aves são supridos com cobre em níveis tão pequenos quanto 4 ppm. Contudo, suínos e aves em crescimento rápido apresentam maior ganho de peso quando as suplementações de cobre atingem até 220 ppm, por motivos não plenamente conhecidos. Seres humanos e equinos têm necessidades de cobre superiores, ao redor de 20 ppm, porém um componente usual da dieta destes (os grãos) é rico em cobre. Para os ruminantes, os requerimentos variam de acordo com os teores de molibdênio nas rações. Dietas com mais de 3 ppm de molibdênio requerem níveis de cobre tão altos como 24 ppm; quando o molibdênio é baixo (menor que 1,5 ppm), os requerimentos mínimos diminuem para 4 a 6 ppm de cobre.

Funções. São várias e estão ligadas ao papel do cobre em metaloenzimas. Entre as funções mais relevantes citam-se: ceramide galactosil transferase dos fetos e neonatos (está ligada à síntese de mielina); e lisil oxidase (responsável pela formação de colágeno estrutural para servir de base para a mineralização óssea). O cobre está associado também a produção, qualidade e pigmentação de pelos (o velo). Tanto a queratinização dos pelos (que tornam o pelo resistente à tensão, sedoso e reto) como a coloração dos pelos de cor preta estão ligadas às funções de várias metaloenzimas e Cu-polifeniloxidases. O cobre está ligado, ainda, à imunocompetência; cordeiros que apresentam baixos níveis de cobre plasmático são duas vezes mais suscetíveis à ocorrência de infecções. Este fato está associado à menor capacidade de fagocitose dos leucócitos, causado pela ação de radicais superóxidos desativados pela menor atividade da metaloenzima superóxido-dismutase. O cobre também está ligado à eritropoese, por intermédio da ceruloplasmina. Esta metaloproteína aumenta a absorção, o transporte e a utilização de ferro pelo organismo. A síntese de hemoglobina pode ser afetada quando a atividade da citocromo-oxidase estiver diminuída na medula óssea, pois há necessidade de energia para captação e redução de íons ferro para síntese do heme. Em geral, a anemia é um dos últimos sinais clínicos na deficiência de cobre.

Tratamento da carência. A forma mais adequada de se prevenir e tratar animais carentes de cobre é pela suplementação por via oral. Os suplementos minerais para ruminantes devem conter 0,1% da fórmula em cobre, em forma de sulfato ou carbonato. Em regiões onde os capins são ricos em molibdênio, sugere-se aumentar esta suplementação para 0,2%.

Intoxicação. É bastante comum a intoxicação pelo cobre em ovinos; isto ocorre devido à menor capacidade da metalotioneína de se combinar com o cobre armazenado no fígado. A intoxicação geralmente está ligada ao alto consumo de cobre na dieta, em especial pela ingestão de rações concentradas, sais minerais ricos em cobre, “cama de frango”, ração para suínos etc.

O cobre presente em altos níveis na dieta se acumula, no decorrer de meses ou anos, no fígado. Quando o limiar de saturação é alcançado, aproximadamente 1.000 mg/kg matéria original, existe uma súbita liberação de cobre livre. Além de provocar intenso dano hepático, o cobre penetra nas hemácias causando hemólise e liberação de hemoglobina, que produz insuficiência renal, levando frequentemente os animais à morte.

Foi preconizado o tratamento com o uso de L-penicilamina, a qual aumenta cerca de 10 a 20 vezes a excreção de cobre pela via renal; porém, como este tratamento é dispendioso, seu uso rotineiro tem sido limitado. Sugere-se também o uso de tetratiomolibdato injetável (na dose de 3,4 mg/kg) com resultados favoráveis. Estudos recentes revelaram que o tetratiomolibdato tem grande capacidade de se ligar ao cobre livre tanto no espaço extra- como intracelular, aumentando a sua excreção em dezenas de vezes, pela bile. Como tratamento subsidiário, recomenda-se a administração de 1 g de sulfato de sódio e 200 mg de molibdato de amônio, para reduzir a disponibilidade do cobre ainda presente no tubo digestivo.

Cobalto

O cobalto é parte integrante do centro ativo da molécula de vitamina B_{12} (4%), a qual se apresenta estocada no fígado; sem esse microlemento a cianocobalamina não consegue ser sintetizada.

Disponibilidade. Pouco se conhece sobre fontes de cobalto e sua disponibilidade. Mas sabe-se que o sulfato e o carbonato de cobalto são as melhores formas químicas e as mais utilizadas na suplementação de ruminantes.

Metabolismo. A síntese da vitamina B_{12} é realizada no interior do rúmen, pelos microrganismos. No rúmen, apenas cerca de 40% do cobalto são utilizados para a síntese de cobalamina (vitamina B_{12}), sendo o restante utilizado para síntese de outras moléculas análogas. Os coelhos e equinos conseguem sintetizar quantidades suficientes de vitamina B_{12} no ceco, por meio de bactérias fermentadoras. Suínos, aves, cães e gatos podem produzir a vitamina no cólon, mas a sua absorção nesse sítio não é alta, sendo eliminada boa parte nas fezes. Porém, a coprofagia poderia suplementar estas espécies com B_{12}, incluindo os frangos criados em galpões que também exercem a coprofagia. Porém, galinhas de postura mantidas em gaiolas são mais predispostas aos quadros carenciais.

A absorção de cianocobalamina é extremamente reduzida nos ruminantes (3 a 4%), enquanto a absorção nos monogástricos é superior a 80%. Isso torna os ruminantes mais predispostos aos quadros carenciais. Nos monogástricos a cianocobalamina é excretada pela bile, sendo parcialmente reabsorvida a seguir; processos mórbidos intestinais aumentam as necessidades de vitamina B_{12}.

Necessidades. Os ruminantes necessitam receber dietas que contenham no mínimo 0,1 ppm de cobalto. Já os monogástricos devem receber a vitamina pré-formada na dieta. Os requerimentos de vitamina B_{12} para suínos e aves é de 0,01 a 0,02 ppm, que representa apenas 0,0005 a 0,001 ppm de cobalto. Carne e produtos lácteos são ricos em vitamina B_{12}.

Funções e deficiências. Estão intimamente relacionadas àquelas da vitamina B_{12}; para detalhes, ver *Capítulo 58*.

Tratamento das carências. Nos casos agudos, pode-se optar por tratamento de animais diretamente com vitamina B_{12}, na dose de 2 a 6 mg/50 kg, e com metionina 1,5 a 2,5 mg/animal, 2 vezes/semana.

Para ruminantes, sem dúvida, é vantajosa e mais barata a administração de cobalto pelo sal mineral na dose mínima de 20 ppm (0,002%). Esta forma de fornecimento, além de suprir, indiretamente, vitamina B_{12} para os ruminantes, suplementa também a microflora ruminal.

Selênio

O elemento foi descoberto por Berzelius, em 1818; como se assemelhava ao telúrio, que significa terra em latim, foi dado o nome de selênio, que quer dizer lua. Este microelemento foi relacionado à função biológica só em 1934, por Franke, quando constatou que um tipo de manqueira em equinos era causado por intoxicação pelo selênio. Em 1957, Scharz descreveu pela primeira vez a necrose hepática em ratos com deficiência de selênio. Logo em seguida, foi descrito, em ovinos, quadro de miopatia provocado por uma grave deficiência em selênio.

O selênio é um elemento não metal, de caráter ligeiramente ácido, que se caracteriza por uma versátil capacidade de oxirredução, pois pode apresentar-se com valência –2 até +6. Esta característica é fundamental para a sua atuação no centro ativo da enzima glutationa-peroxidase, responsável pela destruição de peróxidos (radicais livres).

Distribuição. Grande parte do selênio absorvido é estocada no fígado e nos rins. O selênio também se encontra no interior de outros tecidos e nas células sanguíneas, principalmente combinado com a metionina e como parte integrante da enzima glutationa-peroxidase.

Disponibilidade. Está relacionada com a sua forma química: quanto mais reduzida, menor será a sua disponibilidade para os animais. Os ruminantes absorvem o selênio (ao redor de 54%) menos eficientemente que os monogástricos (77%), porque o rúmen é um ambiente químico que favorece a redução, convertendo parte do selênio ingerido em formas reduzidas. O selenito (Na_2SeO_3) e o selenato (Na_2SeO_4) de sódio são as formas químicas mais empregadas na suplementação de animais. Atualmente, têm sido utilizados, com sucesso, quelatos de selênio com metionina e cisteína. A disponibilidade destes quelatos é superior àquela de selenito e selenato de sódio e o único inconveniente refere-se à possibilidade de intoxicação, principalmente em monogástricos.

A disponibilidade do selênio nas forragens, para animais, depende também do pH do solo: quanto mais ácido for este, menor a quantidade de formas oxidadas de selênio e menor será a sua disponibilidade para os

animais. O mesmo ocorre com o pH ruminal: quanto mais ácido (refletindo a maior ingestão de concentrados), mais diminuta será a disponibilidade do selênio dietético.

Metabolismo. O selênio é absorvido principalmente pelo duodeno e jejuno. No enterócito, liga-se a uma proteína carreadora e é transportado aos órgãos-estoque. Em seguida, é distribuído para os tecidos, conjugado a proteínas ou aminoácidos. Nos tecidos, em especial na medula óssea, o selênio é utilizado para a produção de enzimas, como a glutationa-peroxidase. No fígado, o selênio é incorporado à enzima iodotironina 5-deiodinase. O período de reposição (*turnover*) da enzima glutationa-peroxidase na maioria das células é em torno de 105 dias. Parte do selênio, presente na enzima desativada, pode ser reciclada dentro do organismo. As principais vias de eliminação deste microelemento são por intermédio do leite e da urina.

Necessidades. Até a década passada, os requerimentos dietéticos de selênio, para todas as espécies domésticas, se situavam em torno de 0,1 ppm. Contudo, experimentos conduzidos com suínos e bovinos leiteiros verificaram que níveis de suplementação superiores a 0,1 ppm (*i. e.*, de 0,3 ppm) foram mais eficientes, respectivamente, no crescimento de leitões e na prevenção de mastite, fazendo com que, para estas espécies, recomende-se como nível adequado 0,3 ppm.

Funções e deficiência. O selênio participa da enzima glutationa-peroxidase, em que quatro átomos se dispõem nos quatro sítios ativos da molécula. Neste sítio os peróxidos (H_2O_2) gerados nos processos oxidativos, no interior das células, são transformados em um processo conhecido como mecanismo "pingue-pongue" em água e compostos alcoólicos. Caso os peróxidos sejam produzidos em abundância, estes podem oxidar as membranas celulares, causando danos às células e aos tecidos, em especial aos músculos e eritrócitos. Enquanto o selênio protege o interior das células, a vitamina E atua, na mesma função, no meio extracelular.

Os animais em crescimento que recebem dietas pobres em selênio (menos de 0,04 ppm) podem apresentar quadro de miosite aguda (degeneração de Zencker) causado pela grande produção de radicais livres. Neutrófilos de bovinos deficientes em selênio apresentam alterações funcionais, produzidas por danos provocados por radicais livres, como menor capacidade de fagocitose de microrganismos e diminuição do poder bactericida. Como os neutrófilos são células de primeira defesa da glândula mamaria e do sistema genital, vacas que apresentam deficiência de selênio estão predispostas a apresentar mastites catarrais e infeções genitais. Outra consequência da deficiência de selênio em vacas é o aumento na frequência de retenção de secundinas e de cistos ováricos. A origem destas relações não está bem definida, mas acredita-se que também esteja ligada a uma provável ação dos radicais livres.

O selênio também faz parte da enzima iodotironina 5-iododeiodinase, responsável pela conversão hepática de tetraiodotiroxina (T4) para tri-iodotiroxina (T3), sendo que esta última é a forma mais ativa do hormônio tireoidiano.

Tratamento das carências. Recomenda-se o tratamento mediante injeção intramuscular de 0,1 mg de selênio/kg, na forma de selenito ou selenato de sódio. Contudo, o tratamento na deficiência de selênio nem sempre é efetivo, principalmente no caso das miopatias e de retenção de secundinas, indicando-se nestes casos a prevenção por oferecimento de complexos minerais, contendo 20 ppm de selênio ou 15 ppm de quelato de selênio, em forma de selênio-metionina.

Intoxicação. É mais comum nos monogástricos do que nos ruminantes. Dentre os monogástricos, os equinos e suínos são os mais afetados. Dietas com 8 ppm, oferecidas por 5 semanas, provocam aparecimento de incoordenação locomotora, seguida de paraplegia em suínos. Tal quadro é provocado por lesões simétricas de vacuolização e necrose em neurônios motores da medula espinal. Em equinos, o quadro se inicia com alopecia generalizada e lesões na banda coronária dos cascos, levando à manqueira, com crescimento e posterior perda do estojo córneo. O tratamento curativo não apresenta bons resultados e a imediata retirada do alimento é fundamental para a melhora do quadro.

Ferro

O ferro é um elemento metálico de transição, de caráter básico, apresentando-se normalmente em duas formas oxidativas: estados ferroso (Fe^{+2}) e férrico (Fe^{+3}), podendo se interconverter dentro do organismo. As capacidades de se oxidar e reduzir e de carregar elétrons são aumentadas quando o ferro se liga a grupos proteicos. Estas propriedades químicas fazem com que o ferro presente na hemoglobina possa ligar-se e transportar oxigênio dos pulmões para os tecidos.

Distribuição. Cerca de 60% do ferro do organismo encontram-se presentes na molécula de hemoglobina. O fígado e o baço são os órgãos-estoque deste microelemento. Nestes locais o ferro pode ser estocado na forma de ferritina e hemossiderina. Cerca de 3 a 7% do ferro do organismo localizam-se nos músculos ligado à molécula de mioglobina.

Disponibilidade. A disponibilidade do ferro dietético varia com a quantidade de ferro ingerido, a sua forma química, e o estado de repleção orgânica do microelemento. Como há necessidade de se ligar a proteínas ou peptídios para ser absorvido pela mucosa, existem limites de absorção de ferro pelas vilosidades intestinais. O ferro na sua forma elementar é pouquíssimo disponível para os animais. Formas férricas são bem menos disponíveis que as ferrosas, e para que haja absorção da primeira é necessário que estas sejam reduzidas à forma ferrosa no lúmen intestinal. O ácido ascórbico e a cisteína facilitam tal redução, no lúmen intestinal, tendo efeito sinérgico na absorção de ferro. O microelemento ligado ao grupamento heme (hemoglobina, mioglobina e várias enzimas), contido em grande quantidade de alimentos cárneos, é altamente disponível aos animais, não necessitando de carreadores proteicos para sua absorção. O ferro quelatado a certos aminoácidos e peptídios também apresenta alta disponibilidade. Dietas ricas em fósfatos, fitatos e tanatos diminuem a disponibilidade do ferro. A absorção do ferro é quantitativamente controlada pelas necessidades orgânicas. Estados de depleção orgânica de ferro, como, por exemplo, na anemia ferropriva ou anemias crônicas por perda de sangue, são forte estímulo para a absorção de ferro, podendo aumentar a disponibilidade em até seis vezes.

Metabolismo. O ferro é absorvido no duodeno e nos segmentos do jejuno anterior. O ferro que adentrou a vilosidade intestinal liga-se a uma proteína, a apoferritina, produzida pelo enterócito, e o complexo recebe o nome de ferritina. Para ser carreado do enterócito para a economia animal, o ferro se liga a uma outra proteína, a transferrina, que o distribui à medula óssea, para formação da hemoglobina, aos orgãos-estoque e aos músculos para formação de mioglobina. Várias são as enzimas que contêm ferro em suas moléculas. As catalases, peroxidases e citocromos contêm ferro ligado a grupos heme, ao passo que em outras enzimas o ferro está ligado ao enxofre e às metaloflavoproteínas (xantina-oxidase, succinato-desidrogenase etc.).

Grande parte do ferro contido nas hemácias que são destruídas é reaproveitada pelo organismo. A excreção do ferro se faz principalmente pela via biliar, pelos rins e pelos intestinos.

Necessidades. Animais jovens com rápido crescimento necessitam de maiores quantidades de ferro que os adultos. Assim, leitões requerem 150 ppm; porcos adultos, 50 ppm; bezerros, 100 ppm; bovinos adultos, 50 ppm; potros, 50 ppm; cavalos, 40 ppm; cordeiros, 80 ppm; ovinos adultos, 40 ppm; cães e gatos, cerca de 80 ppm.

Funções e deficiência. O principal papel do ferro é participar da composição da molécula de hemoglobina, a qual carreia o oxigênio para os tecidos. A carência de ferro faz com que as hemácias neoformadas e liberadas para a corrente sanguínea apresentem menor concentração de hemoglobina no seu interior (hipocromia), gradativa diminuição no tamanho das hemácias (microcitemia) e menor formação de eritrócitos (anemia). Tais anormalidades são avaliadas por meio de exame hematológico (número de hemácias, volume globular e concentração de hemoglobina) e dos índices hematimétricos obtidos a partir dos valores hematológicos (volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média e concentração de hemoglobina corpuscular média).

Os leitões são os animais mais predispostos a apresentarem anemia ferropriva devido às seguintes características: baixa armazenagem de ferro durante a gestação, ingestão de leite contendo baixíssimos níveis de ferro (o leite da porca supre apenas 5 a 10% das necessidades) e rápido crescimento nas primeiras 3 a 4 semanas de vida, que implica intensa eritropoese. A anemia ferropriva é exacerbada em leitões que são criados em maternidades completamente concretadas, sem acesso ao solo, o qual poderia oferecer suplementação de ferro, se ingerido.

Cordeiros, filhotes de cães de raças de grande porte e bezerros alimentados exclusivamente com leite também estão predispostos a apresentarem anemia ferropriva. Animais adultos são resistentes à anemia ferropriva, contudo estados crônicos e prolongados de anemia causada por hemorragia interna (hemoncose, animais doadores de sangue, outras causas de hemorragias crônicas) ou processos inflamatórios crônicos podem levar a um quadro de carência de ferro; o primeiro estado está ligado a uma depleção no estoque de ferro e, o segundo, por sequestro de ferro em determinadas células inflamatórias, como nos macrófagos e no sistema reticuloendotelial.

Tratamento da anemia ferropriva. Em leitões, a anemia ferropriva pode ser prevenida ou tratada com o uso de sais de ferro administrados por via oral ou parenteral. A forma menos dispendiosa de suplementação é o oferecimento de solo rico em ferro. Dois inconvenientes surgem nesta forma de tratamento: raças mais modernas de suínos muitas vezes requerem maiores quantidades de ferro do que o solo pode oferecer; e surtos de toxoplasmose foram descritos no Japão em leitões que ingeriram solo contaminado com fezes de gatos contendo oocistos de *Toxoplasma gondii*.

Outra forma de suplementação por via oral é o pincelamento das tetas da porca com pastas oleosas ricas em ferro. O inconveniente deste método é que não se pode estimar a quantidade de ferro ingerido

individualmente pelos leitões. A suplementação de quelatos de ferro para porcas no puerpério com o objetivo de aumentar a passagem de ferro via placentária e colostral não impede o aparecimento de anemia nos leitões.

Dentre as várias alternativas de tratamento e prevenção de anemia ferropriva em leitões, tem-se priorizado o tratamento por via parenteral devido a eficácia, facilidade e segurança. Basicamente, utilizam-se compostos contendo ferro, na sua forma reduzida, ligado a ácidos orgânicos (sulfato, fosfato etc.) a carboidratos (gliconato, dextrana etc.) e a quelatos de origem peptídica.

Intoxicação. Apenas em casos isolados tem sido descrita a intoxicação pelo ferro em leitões e bovinos. Quando uma dose elevada de ferro é administrada por via oral (dose única de mais de 700 ppm para leitões e de 2.000 ppm para bovinos), observa-se corrosão da mucosa gastrintestinal, provocando diarreia sanguinolenta ou melena, taquicardia, dispneia, letargia e estado de choque. No fígado, detecta-se grave necrose centrolobular.

Em leitões, observou-se que animais suplementados com doses de ferro superiores a 200 ppm apresentam forte predisposição à diarreia por *Escherichia coli*, aumentando os índices de mortalidade.

Os animais são mais resistentes à intoxicação pelo ferro injetado por via parenteral, pois o excesso deste elemento é rapidamente ligado às células do sistema reticuloendotelial.

O tratamento da intoxicação pelo ferro se dá pela diminuição de sua absorção pelo aparelho gastrintestinal. Para tal, pode-se aumentar o pH intestinal com o uso de soluções ricas em bicarbonato (6% pela via oral). A deferroxamina (Desferal®) é um eficiente quelante do ferro e pode ser utilizada, por via intramuscular, na dose de 20 mg/kg a cada 4 h.

Menos de 1% dos animais recém-nascidos que são tratados com ferro-dextrana, por via parenteral, pode desenvolver quadro de choque anafilático logo em seguida ao tratamento.

Zinco

Distribuição. O zinco se distribui em vários tecidos do organismo, como fígado, pâncreas, rins, adrenais, testículos, pele etc. Porém os dois primeiros órgãos parecem ser os principais estoques.

Funções. O zinco sempre está ligado a várias metaloenzimas, com diversas funções como multiplicação, transcrição e regeneração do DNA, processo de maturação de tecidos epiteliais, cicatrização de feridas, modulação de resposta imune, regulação do apetite, entre outras. Tem papel fundamental na atuação da anidrase carbônica e na fosfatase alcalina.

Metabolismo. O zinco é absorvido principalmente no intestino delgado de acordo com as necessidades, sendo regulado por meio de uma metaloproteína denominada metalotioneína, que diminui a sua absorção em dietas com altos teores. É distribuído para todo o organismo por meio de transportadores específicos. É excretado predominantemente pelo suco pancreático e pelas demais secreções intestinais.

Necessidades. Variam de acordo com espécie, idade, categoria animal, presença de estado inflamatório, estresse e principalmente teor de cálcio na dieta. Na maioria das espécies o requerimento é ao redor de 40 ppm na dieta. Mas, em animais com quadros inflamatórios, submetidos a estresse e que recebem dietas ricas em cálcio as necessidades de zinco podem até dobrar.

Carência. Animais com carência de zinco podem ter menor ganho de peso e crescimento, pela diminuição do apetite e pela menor retenção de nitrogênio no organismo. Maior tempo de cicatrização de feridas cutâneas e da sola do casco; alterações na epitelização cutânea, expressas por hiperqueratose paraquetótica; predisposição à fotossensibilização; redução da libido e da fertilidade de machos, fragilização óssea e predisposição às doenças devido a menor resposta imune.

Tratamento. Recomenda-se a suplementação dietética com zinco, sendo que as formas orgânicas são mais disponíveis que as inorgânicas, preferindo entre estas o sulfato em detrimento ao óxido. Altas doses de zinco por via oral (2 g/dia/ovino; 4 g/dia/bovino jovem) podem acelerar a recuperação das lesões de fotossensibilização ou pododermatite.

Intoxicação. Já foi descrita intoxicação iatrogênica por zinco em ruminantes com fotossensibilização e em suínos. O quadro é caracterizado por perda de peso, diminuição do apetite e aberrações do apetite.

Cromo

O cromo é um elemento de transição encontrado nos estados oxidados (0; 2^+; 3^+ e 6^+), sendo a sua forma trivalente (Cr^{3+}) a mais estável. O estado hexavalente ($^{6+}$) apresenta a maior taxa de absorção e é problemático, sendo responsável pela maioria dos casos de intoxicação. Até o ano de 1959 o cromo só era estudado como

elemento tóxico, mas a partir daí passou-se a considerá-lo essencial, sendo relacionado a melhor utilização e tolerância de glicose no organismo. Posteriormente, foi confirmado seu papel como elemento essencial para mitigar o estresse animal.

Distribuição. Após a sua absorção, parte considerável do cromo parece se localizar no fígado, nos rins, no baço e no epidídimo, porém faltam maiores estudos para confirmar qual seria o órgão-estoque do elemento.

Disponibilidade. A absorção parece ser inversamente proporcional a sua quantidade na dieta. Na natureza são encontrados tanto o cromo orgânico como o inorgânico. As formas orgânicas incluem cromo-L-metionina, complexo cromoácido nicotínico, picolinato de cromo e cromolevedura. A forma inorgânica mais comum na natureza é o cloreto de cromo. A forma orgânica pode apresentar absorção em um percentual de 10 a 15% do ingerido, e na inorgânica é menos disponível, em torno de 1%. Como o cromo é carreado pela transferrina, o mesmo carreador do ferro para as células, verificou-se que dietas muito ricas em ferro podem provocar diminuição na concentração orgânica de cromo, principalmente se este for provido por picolinato de cromo.

Metabolismo. O cromo é absorvido principalmente no intestino delgado, em especial no jejuno. Após sua absorção o cromo é transferido para o sangue, ligado à transferrina e possivelmente à albumina. No fígado, quatro moléculas de cromo se ligam a quatro moléculas de aminoácidos (glicina, cisteína, glutamato e aspartato), formando um composto denominado cromodulina, conhecido como fator de tolerância à glicose, o qual é distribuído para o citosol e núcleo de células sensíveis à insulina. Em situações de estresse a cromodulina ligada nessas células se desprende das mesmas, sendo grandemente eliminada na urina de seres humanos e de ratos. Essa maior excreção urinária foi pela primeira vez comprovada em bezerros estressados, por Souza (2014), que constatou eliminação até 8 vezes superior em relação aos bovinos normais. Quadros infecciosos e de hiperglicemia provocam também aumento de excreção urinária de cromo.

Necessidades. Segundo tabelas internacionais de requerimentos nutricionais, os bovinos necessitam de 0,6 a 1,2 mg de cromo por dia, dependendo da idade e da categoria animal, mas podem aumentar em muitas vezes estes requerimentos em casos de estresse intenso. Levantamento realizados em capins nacionais indicaram que as concentrações de cromo variaram de 0,05 a 0,12 ppm, oferecendo quantidades suficientes para bovinos normais, porém inferiores aos requerimentos em casos de estresse.

Funções e deficiência. O fator de tolerância de glicose, denominado cromodulina, é requerido toda vez que existe uma grande liberação de insulina, após a maior formação de glicose no sangue. A cromodulina se liga aos receptores celulares da insulina para ajudá-los a manter sua conformação química, a fim de melhor se ligarem à insulina e facilitar a entrada da glicose nas células. Como a insulina tem papel anabólico, verificou-se também que a suplementação dietética de cromo e sua deficiência também provocaram a maior incorporação de aminoácidos na musculatura esquelética e cardíaca, provocando aumento de ganho de peso nessas situações.

A suplementação com cromo diminui a secreção de cortisol em animais submetidos ao estresse, por mecanismos não completamente elucidados. Testes de mensuração de estresse foram feitos em bezerros durante a desmama, os quais receberam ou não cromolevedura durante 60 dias pré-desmama. Essa suplementação reduziu de forma muito significativa o número de animais estressados no decorrer da desmama (Souza, 2014). A menor secreção de cortisol ajuda explicar o aumento de ganho de peso, pois o cortisol provoca a oxidação de aminoácidos, transformando-os em glicose, fato este observado nos bezerros desmamados suplementados com cromo. O mesmo resultado foi constatado em bezerros submetidos ao transporte prolongado e em estresse térmico. Estudo em bovinos leiteiros identificou uma resposta positiva na produção láctea, na ordem de até 13%, em novilhas que iniciaram a lactação, mas não em vacas multíparas. Esse bom resultado foi atribuído ao menor estresse social junto às novilhas que tiveram que conviver com vacas multíparas, diminuindo a timidez que interferia no consumo de matéria seca pelas primeiras.

A carência de cromo é muito rara em animais que não são submetidos ao estresse. O quadro clínico nessa situação é principalmente caracterizado pelo mau desempenho zootécnico.

Tratamento das carências. Recomenda-se a suplementação dietética para bovinos jovens com 2 mg de cromo por animal por dia e, para novilhas, 5 mg/kg de matéria seca, sempre empregando fontes de cromo orgânico quelatado.

Intoxicação. Geralmente, ocorre após a contaminação dos alimentos com cromo hexavalente, muito utilizado em curtumes, em doses acima de 1 g/kg de matéria seca, sendo rara a intoxicação pelo cromo trivalente. O excesso de cromo pode provocar lesões respiratórias, renais e possíveis reações sistêmicas. Nos pulmões ocorrem hiperemia, erosão e predisposição a quadros inflamatórios, acompanhado de espasmo bronquial. Nos rins pode surgir necrose tubular, levando a grave estado de insuficiência renal. É descrito também o desenvolvimento de reações de choque anafilático.

BIBLIOGRAFIA

Brito, L.A.B.; Matos, M.P.C.; Sobestiansky, J.; Sucupira, M.C.A.; Ortolani, E.L. Accumulative sodium poisoning in Brazilian swine fed whey. *Vet Hum Tox*., v. 43, n. 2, p. 88-90, 2001.

Horst, R. D. Regulation of calcium and phosphorus homeostasis in the dairy cow. *J Dairy Sci*., v. 69, p. 604-616, 1986.

Morris, J. G. Assessment of sodium requirements of grazing beef cattle: a review. *J Ani Sci*., v. 50, p. 145-152, 1980.

Ortolani, E.L. A deficiência de selênio nos animais domésticos do Brasil. Revisão de literatura. *Hora Vet*., v. 9, n. 52, p. 14-18, 1989.

Ortolani, E.L. Aspectos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos da hipocalcemia de vacas leiteiras. *Arq Bras Méd Vet Zoot*., v. 47, p. 799-808, 1995.

Ortolani, E.L.; Knox, D.; Jackson, F.; Coop, R.; Suttle, N.F. Abomasal parasitism lowers Cu status and influences the Cu X Mo X S antagonism in lambs. *In Proceedings of TEMA 8 – Trace elements in man and animals*. Gersdorf: Verlag Media Touristik; 1993. p. 331-332.

Santana, A.E. *Estudo do quadro hemático de leitões alimentados com diferentes fontes de ferro*. Tese de Mestrado apresentado na Esc. Vet. da UFMG, Belo Horizonte; 1982. 41 p.

Souza, I.K.F. *Influência da suplementação de cromo orgânico no desempenho de bezerros de corte submetidos à desmama*. Tese de Mestrado apresentado na Fac. Med. Vet. Zoot da USP; 2014. 62 p.

Stowe, H.D.; Herdt, T.H. Clinical assessment of selinium status of livestock, *J Ani Sci*., v. 70, p. 3928-3933, 1992.

Suttle, N.F. Problems in the diagnosis and antecipation of trace element deficiencies in grazing livestock. *Vet. Rec.*, v. 119, p. 148-152, 1986.

Suttle, N.F. The interaction between copper, molybdenum, and sulphur in ruminant nutrition. *Annu Rev Nutr.*, v. 11, p. 121-140, 1991.

61

Fluidoterapia

Fernando José Benesi | Márcia Mery Kogika

PRINCÍPIOS DE FLUIDOTERAPIA

Introdução

A função tecidual e o desenvolvimento das formas de vida animal mais evoluídas dependem da manutenção e do controle da composição dos líquidos corporais que banham todas as células teciduais. Toda forma de vida está intimamente associada à água. A maioria dos íons e das moléculas que constituem a matéria viva tem relações químicas e físicas com a água, e o número de compostos químicos que podem ser colocados em solução aquosa é excepcionalmente grande. Devido à extrema importância da água e dos eletrólitos para os processos biológicos, muitos sistemas orgânicos estão envolvidos na sua regulação e no seu equilíbrio. O sistema gastrintestinal, os rins, a pele e várias glândulas endócrinas funcionam na manutenção da água corporal e da concentração de eletrólitos em delicado equilíbrio, apesar das grandes variações na ingestão e na perda destes elementos. Por esta característica de balanceamento e sua complexa regulação, muitas das doenças que afetam os animais domésticos envolvendo os órgãos ou sistemas participantes deste processo resultam em alterações dos equilíbrios dos fluidos corporais, dos eletrólitos e acidobásicos. A alteração do balanço da água corporal, em que mais fluido é perdido do que é absorvido pelo corpo, ocasiona redução do volume do sangue circulante e desidratação dos tecidos. As alterações do balanço eletrolítico ocorrem comumente como resultado de perdas de eletrólitos, desvios de certos eletrólitos entre os compartimentos de fluidos corporais e alterações relativas em suas concentrações devido à perda de água. Os desequilíbrios acidobásicos, sejam acidoses ou alcaloses, ocorrem em consequência da adição de ácido ou da depleção da reserva alcalina orgânica, ou por perda de ácido com um aumento relativo de bases, particularmente bicarbonato.

Sob várias condições, todos os desequilíbrios citados de fluidos e eletrólitos poderão ocorrer simultaneamente, em graus variados, na dependência da causa inicial. Exemplificam essa situação os distúrbios do sistema gastrintestinal, como a anorexia, o vômito e a diarreia, que com frequência resultam em significativas alterações dos equilíbrios hídrico, eletrólito e acidobásico. A menos que sejam corrigidos de modo e em tempo apropriados, essas alterações na homeostase dos fluidos corporais poderão retardar ou impedir a recuperação dos pacientes afetados, mesmo que outros tratamentos específicos tenham sido realizados.

A terapia para restaurar e manter os equilíbrios dos fluidos corporais, dos eletrólitos e acidobásico depende de conhecimentos e conceitos básicos que serão relacionados a seguir.

Água corporal, distribuição e equilíbrio

Água corporal total e compartimentos líquidos

O conteúdo de água corporal total apresenta considerável variação entre as diferentes espécies animais, idades,

sexos, estados nutricionais e outras condições. De maneira geral, o animal adulto não herbívoro magro tem um conteúdo de água corporal total aproximado de 70% do seu peso corpóreo. O conteúdo de água é maior no recém-nascido, declinando rapidamente no início da vida extrauterina e, a seguir, apresenta-se com gradativa redução. O tecido gorduroso tem baixo teor de água, menos que 10%, e assim sendo, o conteúdo de água em um animal gordo é menor do que aquele de um magro. Entre espécimes caninos e felinos, a água constitui 55 a 80% do peso corporal, com valores maiores em neonatos e menores nos adultos obesos. Em bovinos, à concepção, tem-se 92% do peso em água; ao nascimento, 78%; em adultos magros e muito gordos, a água representa, respectivamente, 70% e 40% do peso corpóreo.

A água corporal é distribuída por dois principais compartimentos. A água contida no interior das células é denominada **líquido intracelular** (LIC) e corresponde a cerca de 50% do peso corporal. O fluido situado fora das células é designado como **líquido extracelular** (LEC), equivalente a cerca de 20% do peso corpóreo, com distribuição pelos espaços intersticial (15%) e plasmático (5%). O líquido intersticial banha as membranas celulares e o plasma circula nos vasos sanguíneos separado do fluido intersticial pelo endotélio vascular.

As moléculas de água podem passar rapidamente através da maioria das membranas celulares e, havendo um gradiente de pressão osmótica ou hidrostática entre quaisquer compartimentos, dá-se um desvio de água. Não havendo diferença considerável de pressão hidrostática, o resultado do movimento de água será o de igualar as concentrações osmóticas dos líquidos.

Equilíbrio hídrico

A quantidade total de água no corpo mantém-se relativamente constante a cada dia. A água é obtida pela ingestão ou como produto final do metabolismo celular. A água é perdida pela urina, pela pele, com os gases expirados na respiração, e pelas fezes; os animais em lactação também perdem água pelo leite que produzem. Apenas a ingestão e a excreção urinária de água são controladas, no sentido de regulagem do volume corporal de água.

O sistema neuronal que controla a sede e o comportamento associado ao ato de beber localiza-se na região hipotalâmica do cérebro. À medida que se desenvolve o déficit de água, as concentrações osmótica e de sódio aumentam no LEC, estimulando o hipotálamo e a sede; além disto, a queda de volume líquido e pressão sanguínea estimulam também a sede, via sistema renina-angiotensina, e a liberação de hormônio antidiurético (HAD), que diminui o volume urinário, retendo água como consequência.

Equilíbrio eletrolítico

A composição iônica característica dos líquidos corporais dos mamíferos tem diversidade e obedece à necessidade de haver neutralidade elétrica, de modo que o número de miliequivalentes (mEq) resultantes dos cátions seja exatamente igual àquele dos ânions em cada fluido. No LEC, o principal cátion é o sódio, e os principais ânions são o cloreto e o bicarbonato. No LIC, os principais cátions são o potássio e o magnésio, e os principais ânions os fosfatos orgânicos e as proteínas, e em menor proporção, o sulfato e o bicarbonato. O componente plasmático do LEC apresenta como ânions considerável quantidade de proteínas.

A pequena diversidade de composição do LEC presente no interstício e no plasma é essencial para a manutenção do volume plasmático normal, por meio das variações das pressões oncótica e hidrostática no nível das porções proximal e distal dos capilares. A composição visivelmente distinta do LIC, quando comparada à do LEC, é mantida pela permeabilidade seletiva da membrana celular e a atividade da bomba de sódio (Na^+)-potássio (K^+), ligada à membrana e dependente de energia, que permite a entrada de K^+ e a saída de Na^+ do meio intracelular, contra um gradiente eletroquímico. Por outro lado, a impermeabilidade da membrana aos fosfatos e às proteínas provoca grande pressão oncótica intracelular, que é suplantada pelo deslocamento iônico ativo, evitando a entrada de LEC para o interior das células.

A composição iônica característica dos líquidos corporais dos mamíferos em termos de equivalentes químicos é de aproximadamente 300 mEq/ℓ de H_2O no LEC e de 400 mEq/ℓ de H_2O no LIC. Se a composição for expressa em termos de concentração osmótica, observa-se padrão similar.

Função renal na regulação da água e da concentração de sódio

As correções renais das alterações do volume do LEC dependem da retenção ou excreção de Sódio (Na^+), ao passo que as correções da osmolaridade desse líquido são dependentes da excreção ou retenção de água.

Cerca de 80 a 90% da água filtrada pelos rins são reabsorvidos passivamente nos túbulos contornados proximais (TCP). Os íons sódio e outras substâncias acompanham a água de volta à circulação. Há reabsorção ativa de Na^+ e outros íons no TCP, e a água acompanha esse processo; ocorre ainda na porção espessa da alça de Henle intensa reabsorção ativa de Na^+. No néfron distal, a concentração da urina é função do mecanismo de contracorrente e da ação do HAD, sendo esta importante na conservação de água no animal. A concentração de HAD no sangue determina o nível de excreção de água pelo rim, de forma que a sua diminuição ou aumento determinam, respectivamente, menor ou maior permeabilidade à água no néfron distal e, assim, a variação na produção de urina mais ou menos diluída e em volume maior ou menor. Os níveis de HAD liberados pela hipófise posterior são controlados pelos osmorreceptores do hipotálamo que são sensíveis à osmolaridade dos fluidos circundantes, havendo maior ou menor liberação de HAD com o aumento de osmolaridade e vice-versa.

O volume do LEC está mais sob controle da sua concentração de Na^+, de modo que o rim excretará ou reterá Na^+ na dependência do seu volume. A taxa de excreção ou retenção de Na^+ pelo rim é determinada pela concentração de aldosterona (ALD). Os receptores de volume e pressão no sistema cardiovascular e possivelmente as alterações na concentração de Na^+ no LEC influenciam a liberação de ALD, através do sistema renina-angiotensina. Assim, as quedas da pressão ou do volume determinarão o aumento da taxa de secreção de ALD e vice-versa. Aumento ou diminuição da concentração da ALD provocam aumento ou queda similar na reabsorção de Na^+ a partir do filtrado e, desta forma, contribuem para a regulação de Na^+ e da água corporal.

O volume e a concentração osmótica do LEC são regulados em conjunto pelos sistemas mediados pelo HAD e pela ALD. Esses dois sistemas operam juntos, porém em muitas situações pode haver conflito entre eles. Nas formas de desidratação branda ou moderada predominam a defesa ou a correção da concentração osmótica do LEC, sendo o Na^+ eliminado em quantidades maiores. Todavia, se as perdas do LEC forem grandes o bastante para afetar seriamente o volume de sangue circulante, a manutenção do volume será privilegiada, havendo retenção de água, apesar da baixa concentração osmótica plasmática.

O controle das taxas K^+, o principal cátion do LIC, conta também com a participação especial dos rins. Quase todo o K^+ do LIC é facilmente intercambiável com o LEC. A concentração do K^+ no LEC é bem regulada, e o íon presente na urina resulta da secreção pelos túbulos contornados distais e ductos coletores. Há também uma relação entre a excreção de sódio e a de potássio, parecendo que a taxa de K^+ plasmático é importante na liberação de ALD, havendo com o seu aumento no plasma maior liberação de ALD e deste fato resultarão maiores reabsorção de Na^+ da urina e excreção de K^+ pela urina, com resultante queda do potássio plasmático.

Os cátions do LEC estão em equilíbrio elétrico, em sua maior parte com os ânions cloreto (Cl^-) e bicarbonato (HCO_3^-), havendo um efeito osmótico desses íons que equivale ao promovido pelos íons Na^+. A regulação da concentração dos cloretos tende a ser secundária àquelas dos íons Na^+ e HCO_3^-. Se o rim excretar excesso de Na^+, em geral o Cl^- acompanha-o, sendo eliminado pela urina. Se o HCO_3^- estiver aumentado no plasma, ocorrerá a excreção de quantidade equivalente de Cl^- para ser mantida a eletroneutralidade do LEC.

Equilíbrio acidobásico

Por equilíbrio acidobásico entende-se a concentração de íons hidrogênio (H^+) relativamente constante no LEC, resultante do balanço entre o total dos ácidos e bases presentes nos fluidos corporais e gerados pelo metabolismo orgânico. A concentração dos íons H^+ no LEC é uma das variáveis corporais com mais rigorosa regulação. O pH apresentado no sangue dos animais domésticos varia em uma faixa estreita, considerando-se como fisiológica aquela situada entre 7,35 e 7,45, com um valor médio de 7,4. Nos mamíferos consideram-se, em geral, como seus limites vitais de variação, valores entre 7 e 7,8.

A manutenção da constância do pH é essencial para o metabolismo celular, porém desvios da normalidade podem ocorrer quando se adicionam ácidos ou bases aos líquidos corporais ou removem-se os mesmos daqueles fluidos. A queda do pH sanguíneo abaixo do seu limite mínimo normal é conhecida como **acidemia**, e a sua elevação a um valor superior ao limite máximo fisiológico é denominada **alcalemia**. O processo pelo qual

o excesso de ácido é acrescentado ou a base é removida do LEC é chamado de **acidose**. De modo oposto, o processo pelo qual o excesso de base é adicionado ou o ácido é perdido do LEC é denominado **alcalose**. A acidose e a alcalose podem ainda ser classificadas, conforme a origem, em **metabólicas**, quando resultantes da adição ou da remoção anormal de íons H^+ ou bicarbonato (HCO_3^-), e em **respiratórias**, quando geradas pelo acréscimo ou pela perda em excesso de dióxido de carbono (CO_2).

Sob condições normais, há no sistema orgânico uma adição contínua de ácidos e bases aos fluidos corporais, devido à ingestão ou como resultado da produção destas substâncias pelo metabolismo celular. Em condições patológicas, como diarreias, vômito, doenças renais ou respiratórias, podem estas provocar perdas ou ganhos anormais de ácidos ou bases. Fisiologicamente, no interior do corpo, o metabolismo da maioria dos compostos constituídos por átomos de carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio resulta na formação de água, CO_2 e ureia. O CO_2 reage com a água, sob ação da anidrase carbônica, para formar o ácido carbônico, o qual quantitativamente é o ácido mais importante que se forma no organismo. A eliminação deste ácido se faz pelos pulmões, por meio da expiração, sob a forma de CO_2. Os aminoácidos que contêm enxofre produzem, no desdobramento metabólico, o ácido sulfúrico, o qual sofre tamponamento, sendo transformado em um ácido fraco, sendo então eliminado pela via renal. Outros ácidos, que não o carbônico, sofrem eliminação por processo semelhante.

Os compostos básicos são formados também como resultado do metabolismo de muitos alimentos de origem vegetal. Um exemplo é o do citrato de sódio, que sofre oxidação, gerando CO_2 e água; são, porém, para isto necessários íons H^+ que são obtidos da reação de CO_2 e água, que gera ácido carbônico e dissocia-se em H^+ e HCO_3. Resulta disto a produção de bicarbonato. Existem outros ânions orgânicos com semelhante comportamento metabólico, razão pela qual nos herbívoros a urina é alcalina, pois o excesso de bases é eliminado pela via renal. Em animais carnívoros e onívoros que ingerem alimentos ricos em proteínas ou aqueles privados de alimentos, há produção excessiva de ácidos e, em consequência, a urina é ácida.

O combate às alterações potenciais, gerado pelo metabolismo normal, e às oriundas de situações patológicas, com vistas à manutenção do equilíbrio acidobásico, se faz por meio de três mecanismos básicos: tamponamento químico; respiratório (ajuste de concentração de ácido carbônico no sangue, pela variação do nível de ventilação pulmonar) e renal (variação do nível de excreção de H^+ e HCO_3^-). A ação dos tampões e do mecanismo respiratório de correção do equilíbrio acidobásico ocorre em minutos, evitando grandes alterações na concentração de H^+. Esses são os mecanismos acionados na compensação de desequilíbrios acidobásicos de origem metabólica. O tamponamento químico e a ação do mecanismo renal pela variação da excreção de H^+ e HCO_3^- atuam na compensação de desequilíbrios de origem respiratória. Todavia, a longo prazo, a via renal atuará também na compensação dos problemas de origem metabólica.

Tamponamento químico

Um sistema-tampão consiste na mistura de um ácido fraco com a sua base conjugada. A ação de um sistema-tampão, quando do acréscimo de ácido ou base a um fluido, consiste em atenuar o desvio do pH que normalmente ocorreria em sua ausência. Ao acrescentar-se um ácido forte a uma solução, os íons H^+ adicionados ligam-se à base conjugada, formando mais ácido fraco. No sistema-tampão constituído pelo ácido carbônico e o bicarbonato, a adição de ácido sulfúrico resulta na seguinte reação:

$$2H^+ + SO_4^- + 2HCO^-_3 \Rightarrow 2H_2CO_3 + SO_4^{--}$$

Em que o efeito tamponante se dá pela substituição de um ácido forte por um ácido fraco do sistema-tampão. A relação entre o pH e a mistura de ácido fraco com sua base conjugada é dada pela equação de Henderson-Hasselbalch (ver *Capítulo 4*).

Ao adicionar-se um ácido a um sistema-tampão, há resistência a um desvio do pH, porém a **proporção base:ácido** diminui, pois da ação tamponante resulta o consumo de base e a formação de ácido fraco, e o pH sofre pequena diminuição. O acréscimo de mais ácido intensifica a diminuição da **proporção base:ácido** e, em consequência, há maior redução do pH, sendo pois a função protetora dos sistemas-tampão limitada e, a menos que se restaurem as concentrações e uma proporção favorável entre a base e o ácido, a adição contínua de ácido determina a depleção dos tampões, resultando em acidemia. A adição de uma base forte aos líquidos corporais resulta, pela ação do tampão, em uma reação da base com o ácido fraco e na consequente formação

de mais base tampão. A restauração da base e do ácido, componentes do sistema-tampão, depende da ação renal, por meio da secreção de íons H^+ e da excreção de base com retenção de H^+, respectivamente.

Os principais sistemas-tampão no LEC são o do bicarbonato, da hemoglobina, das proteínas plasmáticas e dos fosfatos; destes, os mais importantes são o do bicarbonato e o da hemoglobina. No acréscimo de um ácido forte ao sangue *in vitro*, observa-se uma ação tamponante com participação de 53% do bicarbonato, de 35% da hemoglobina, de 7% das proteínas do plasma e de 5% dos fosfatos. A capacidade tampão total do sangue é adequada para impedir um desvio do pH além ou aquém dos limites vitais (7 a 7,8)/todavia, no sistema orgânico parte da ação tamponante é rapidamente assumida pelos tampões do líquido intersticial e das células teciduais.

O sistema-tampão **bicarbonato** é o principal presente no LEC, não só pela sua eficiência, mas também pela ampla distribuição, pela pronta disponibilidade, pelas grandes quantidades de HCO_3^- existentes nesse fluido, bem como pelo controle renal e pulmonar que este sistema pode dispor para manter níveis adequados, respectivamente, de HCO_3^- e de CO_2, formando ácido carbônico. A proporção entre o HCO_3^- (base conjugada) e o H_2CO_3 (ácido fraco) presente no LEC é de 20 para 1.

A **hemoglobina** (Hb) é o segundo tampão sanguíneo mais importante. Quando o pH do sangue é normal, parte das moléculas de Hb das hemácias está sob a forma de íons proteinato, Hb^- (base). Com seus ácidos fracos, H-Hb, esses dois íons formam o par tampão. As **proteínas do plasma**, em parte, também estão presentes na forma de íons proteinato no pH corporal, formando o par tampão-proteína (base) e proteína-H (ácido fraco). Os componentes dos tampões **fosfato** no pH do sangue são HPO_4^- (base) e $H_2\ PO_4^-$ (ácido fraco), porém têm pouca participação no tamponamento do LEC.

No LIC, os tampões considerados mais importantes são os dos **fosfatos** e das **proteínas**.

Embora os diferentes sistemas-tampão tenham sido considerados isoladamente, todos eles no LEC atuam de forma uníssona, participando da ação tamponante em conjunto. Como o pH é o mesmo para todos os tampões em uma solução e como em um estado de equilíbrio todos os tampões estão presentes de forma balanceada entre si, a mensuração de um sistema-tampão indica o estado de todos os outros. A relação entre os diferentes tampões pode ser ilustrada da seguinte maneira:

$$pH = pk_a + \log [HCO_3^-]/[H_2CO_3] =$$
$$= pk_b + \log [Hb^-]/[Hb\text{-}H] =$$
$$= pk_c + \log [HPO_4^{--}]/[H_2\ PO_4^-] \text{ etc.}$$

A consequência deste fato é que pela sua disponibilidade no LEC e relativa facilidade de mensuração, o sistema bicarbonato é aquele utilizado rotineiramente para a avaliação clínica da capacidade tamponante do sistema orgânico animal e, em associação com outras determinações hemogasométricas, para a análise do próprio equilíbrio acidobásico.

Mecanismo de compensação respiratória

Esse mecanismo de compensação do equilíbrio acidobásico é considerado de particular importância nos desequilíbrios de origem metabólica. A sua ação se faz através da variação dos níveis de ventilação pulmonar e, em consequência, da pressão parcial de CO_2 (pCO_2) nos alvéolos pulmonares, a qual, em geral, determina a quantidade de CO_2 dissolvido no sangue, e desta forma o ajuste da pCO_2 sanguínea. O mecanismo respiratório depende da sensibilidade específica dos sistemas de controle da respiração (quimiorreceptores periféricos e medulares, centro respiratório) às variações da pCO_2 e da concentração hidrogeniônica ou do pH. Assim, ao acrescentar-se ácido aos líquidos corporais, a primeira ação que ocorre no sistema orgânico é o tamponamento químico, cujo resultado é a formação de mais ácido carbônico e a depleção de bicarbonato. A proporção $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ sofre redução e em consequência o pH também diminui. Na sequência, a respiração é estimulada por aumento de CO_2 e queda do pH, provocando inicialmente a rápida expiração do CO_2 e a seguir, como o pH ainda está baixo, mais CO_2 é expirado lentamente, de modo que após algumas horas a pCO_2 arterial diminua a um nível inferior ao normal. O resultado do mecanismo respiratório de compensação é o retorno da proporção $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ a um valor próximo do normal e do pH para quase 7,4, embora as concentrações dos componentes do sistema-tampão não sejam normais. Ao adicionar-se uma base ao sangue haverá uma resposta respiratória oposta, com redução da ventilação pulmonar que resultará na retenção de CO_2 no LEC. O

aumento da pCO_2 no sangue, o qual significa mais ácido carbônico no sistema, deve equilibrar o aumento da concentração de HCO_3^- resultante da adição da base ao sangue.

Esses ajustes respiratórios da pCO_2, vistos nos desequilíbrios acidobásicos de origem metabólica, começam a mostrar efeitos em minutos, todavia, podem ser necessárias horas antes que alcancem um nível máximo. Devem, ainda, ser considerados como compensatórios, pois a completa correção da alteração acidobásica é efetivada pela via renal, pela variação dos níveis de excreção de íons hidrogênio ou bicarbonato.

Mecanismo renal de compensação

Os rins são fundamentais na manutenção da homeostase do sistema orgânico, regulando as taxas de eliminação de água e o nível de excreção de diferentes íons pela urina, para manter a constância da pressão osmótica, do volume de sangue circulante e da eletroneutralidade, ou seja, o equilíbrio hidreletrolítico. Em associação com essas funções, tem participação essencial na manutenção do equilíbrio acidobásico por meio do controle da acidez urinária pela variada excreção de íons hidrogênio e bicarbonato. Para o entendimento desta última função é necessário, inicialmente, considerar-se o mecanismo básico da secreção dos íons H^+, bem como de alguns princípios que regem as trocas iônicas que ocorrem em função dele e da manutenção da neutralidade elétrica nos fluidos orgânicos.

Na secreção dos íons H^+, estes são gerados nas células tubulares renais por meio de um processo metabólico que produz um íon hidroxila (OH^-) para cada íon H^+ secretado. O aumento do pH no interior destas células estimula a ação da anidrase carbônica para haver uma rápida e suficiente produção de ácido carbônico a partir da reação entre o CO_2 e H_2O. O H_2CO_3 sofre dissociação originando íons H^+ e HCO_3^-. Assim, o íon H^+ reage com o íon OH^- disponível, neutralizando-o pela formação de água. O bicarbonato é então reabsorvido passivamente para o sangue. Em concomitância, para manter a neutralidade elétrica, um íon sódio é trocado pelo íon hidrogênio que foi secretado para o líquido tubular, pareando-se eletricamente com o íon bicarbonato que adentrou o sangue. O resultado final deste mecanismo é a eliminação dos íons H^+, com acidificação da urina, além da recuperação dos íons bicarbonato e sódio para os fluidos corporais.

A taxa de secreção dos íons H^+ pelas células tubulares em grande parte é determinada pelo pH intracelular, que se altera com as modificações do pH sanguíneo ou da pCO_2. Um pH intracelular elevado diminui a secreção de H^+ para o lúmen tubular, e um pH baixo aumenta-a. A concentração de íons K^+ intracelular também atua na secreção de ácido, de forma que sua concentração elevada determina o aumento do pH e a redução da liberação de íons H^+ na urina, enquanto uma baixa concentração de K^+ resulta em maior secreção de ácido pela urina. A explicação possível é que, à medida que íons K^+ penetram nas células, deslocam os íons H^+ que deixam as células, e o pH intracelular sobe ou vice-versa.

A secreção de íons H^+ na urina resulta na acidez da mesma, porém a quantidade de ácido que pode ser eliminada sob forma de íons H^+ livres é limitada. A urina pode ser acidificada até um pH em torno de 4,5. Isto significa que a maioria dos íons H^+ excretados deve sofrer tamponamento, ou seja, deve estar ligado a bases, dentre as quais as mais importantes são o **fosfato** (HPO_4^{--}) e a **amônia** (NH_3^+). O **fosfato** está presente, em pH 7,4, no filtrado glomerular, principalmente sob a forma de íons bivalentes. À medida que o líquido tubular é acidificado, os íons H^+ secretados reagem com o HPO_4^- e forma-se $H_2PO_4^-$. A maioria dos íons Na^+ que está em equilíbrio elétrico com o HPO_4^- no filtrado glomerular retorna ao sangue ao serem substituídos pelos íons H^+. A **base amônia** é formada pelas células tubulares renais a partir da glutamina e outros aminoácidos do sangue. O movimento da amônia em direção ao lúmen tubular se faz por difusão passiva e segundo gradiente de concentração. Há ligação da amônia com os íons H^+, se a urina for ácida, com formação de amônio (NH_4), o qual tem menor capacidade de passagem por membranas, permanecendo, pois, no líquido tubular e, deste modo, grandes quantidades de íons H^+ são eliminados pela urina sob a forma de amônio.

A principal base do plasma, o bicarbonato, está presente no filtrado glomerular e a quantidade filtrada diariamente nos túbulos renais equivale a muitas vezes o total presente no corpo, sendo na maior parte reabsorvido. O mecanismo de reabsorção do bicarbonato está ligado ao da secreção de H^+ para o líquido tubular. Quando há íons HCO_3^- no líquido tubular, os íons H^+ liberados reagem com eles ($H^+ + HCO_3^- \Rightarrow H_2CO_3 \Rightarrow CO_2 + H_2O$) formando água e dióxido de carbono. O CO_2 gerado é prontamente absorvido para o sangue. Todavia, para a formação de íons hidrogênio, há também a geração de íons HCO_3^- que vão ao plasma.

Portanto, para cada íon HCO_3^-, removido do líquido tubular pela reação com um íon H^+, um íon HCO_3^- é acrescentado ao sangue. A taxa de reabsorção de bicarbonato nos túbulos renais é um efeito da pCO_2 sanguínea sobre os rins, sendo função direta e linear da pCO_2. Quanto mais elevada a pCO_2, maior será a reabsorção e vice-versa, razão pela qual a via renal é o mecanismo compensatório dos desequilíbrios de origem respiratória. Para manter a neutralidade elétrica o íon HCO_3^- mantém relação recíproca na sua excreção com aquela de íons cloreto (Cl^-). Assim, a diminuição da excreção de bicarbonato implica maior eliminação de Cl^- e vice-versa.

É importante ressaltar que nos desequilíbrios de origem metabólica a compensação se faz inicialmente pelos mecanismos respiratórios, porém, a longo prazo, a via renal é aquela que efetiva a correção definitiva do equilíbrio acidobásico, mediante as variações das taxas de excreção de íons H^+ e HCO_3^- pela urina.

Desidratação

Conceito

Literalmente o termo **desidratação** significa esgotamento de água, porém é utilizado clinicamente para definir alterações do equilíbrio hídrico corporal, em que a perda de água é maior do que a absorção, com redução do volume de sangue circulante e depleção de fluidos tissulares, associando-se, em muitas situações, simultâneos desequilíbrios eletrolíticos e acidobásicos, na dependência da etiopatogenia do processo patológico.

Basicamente existem duas causas principais de desidratação, ou seja, as falhas da ingestão de água ou as perdas excessivas de fluidos corporais. Dentre as falhas da ingestão incluem-se a privação de água (não suprimento e a incapacidade de chegar à fonte de água por debilidade física), a ausência de sede (comum nos estados de endotoxemia) e a impossibilidade de beber a água (na obstrução esofágica, na fratura mandibular e secundariamente às alterações do sistema nervoso central [SNC]). A causa mais comum da desidratação é a excessiva perda de líquidos corporais. A diarreia tem destacada importância como causadora dessas perdas, embora o vômito, as doenças renais, cardíacas e hepáticas sejam responsabilizados com frequência também. Em casos esporádicos, podem ser importantes as perdas fluídicas resultantes de grandes lesões da pele, sudorese e salivação excessivas, pancreatite, obstruções agudas gástricas ou intestinais e peritonite difusa. Pode ainda ocorrer intensa desidratação, por sequestro de fluidos, em ruminantes acometidos por acidose láctica ruminal por ingestão excessiva de carboidratos altamente fermentáveis e dilatação e deslocamento com torção de abomaso. Quadros patológicos específicos, como os de diabetes melito ou insípido, podem também provocar grande depleção de fluidos.

A desidratação pode, ainda, ser classificada em diferentes tipos, quando além das perdas de fluidos, se consideram as variações dos teores do íon Na^+ no LEC, onde é o cátion mais abundante e o principal responsável pela manutenção da pressão osmótica. Pode-se caracterizar assim, três tipos de desidratação: hipertônica, isotônica e hipotônica. A **hipertônica** ocorre nos casos de simples privação de água, ou seja, quando há desidratação simples sem perda de íons Na^+ e com discretas manifestações clínicas da perda de fluidos. A **isotônica** é observada nas perdas de fluidos isotônicos em casos de sudorese excessiva, nefrose, enterite simples, e caracteriza-se por perdas de água e de sódio, porém com concentrações deste íon similares à do LEC. São observados sinais de desidratação leve e hiponatremia. Na forma **hipotônica**, constatada por exemplo em colidiarreia de bezerros e salmonelose em equinos, associa-se intensa perda de fluidos com elevada concentração de íons Na^+. Neste tipo de desidratação as manifestações e a hiponatremia são intensas.

Etiopatogenia

Dois fatores estão envolvidos na patogenia da desidratação: a diminuição dos teores de fluido tecidual com consequente interferência no seu metabolismo e na redução do conteúdo de água (anidremia) e/ou do líquido no sangue circulante.

A resposta inicial ao balanço negativo de água é o desvio de fluidos dos tecidos e a manutenção do volume do sangue normal. O líquido é drenado primariamente do espaço intersticial que compõe o LEC. Órgãos vitais (sistema nervoso, coração) e o esqueleto pouco contribuem; as principais perdas são provenientes do tecido conectivo, músculos e pele. O desvio de fluidos dos espaços intersticial e a seguir do intracelular resulta em

diminuição da elasticidade da pele, secura de pele e mucosas e redução e retração do globo ocular (enoftalmia) em consequência à diminuição dos depósitos de gordura retrorbital.

Não havendo equilíbrio, ocorre redução no conteúdo de fluido do sangue, causando diminuição do volume de sangue circulante (oligoemia) e hemoconcentração, com aumento da viscosidade sanguínea, o que dificulta o fluxo de sangue com posterior exacerbação da insuficiência circulatória periférica. Há ainda mecanismos compensatórios que reduzem as perdas de fluidos contínuos pelas fezes, pela urina e pela sudorese. Quando a causa da desidratação é a privação de água, os sinais desta são mínimos, pois os rins fazem compensação efetiva pela diminuição da produção e pelo aumento da concentração de urina; adicionalmente, a água é preservada pela redução de eliminação fecal e aumento da sua absorção, resultando em desidratação do conteúdo ruminal e daquele do intestino grosso, com eliminação de fezes secas e escassas. Em animais com diarreia de pouca intensidade, os rins compensam de forma eficaz a perda de água pelas fezes, e o volume de plasma pode ser mantido se houver adequada ingestão de fluidos.

O desvio preferencial circulatório que se estabelece quando da oligoemia determina menor perfusão sanguínea renal, com diminuição da excreção de urina, que se torna progressivamente mais concentrada e a falha da função renal pode acentuar a acidose preexistente e o desequilíbrio eletrolítico, sendo, pois, fundamental a restauração da função renal nos processos de desidratação. São significativos, ainda, alguns efeitos que a desidratação exerce no metabolismo tecidual. Há aumento no catabolismo de gorduras, em seguida daquele de carboidratos e, por último, de proteínas, para produzir água metabólica e energia. O metabolismo endógeno aumentado sob condições relativamente anaerobióticas resulta em formação de metabólitos ácidos, entre os quais o ácido láctico, e no desenvolvimento de acidose. A diminuição da formação de urina (oligúria), devido à restrição de fluxo de sangue renal, exacerba essa acidose, pela diminuição da excreção de íons hidrogênio, além de causar moderada elevação dos teores sanguíneos de **nitrogênio não proteico**.

A diminuição do volume de sangue circulante também contribui para a depressão mental nos animais desidratados, como resultado dos variados graus de acidose e toxemia, dependendo da causa da desidratação. A fraqueza muscular, a hipotermia e a anorexia também estão presentes. A desidratação pode causar morte, especialmente na obstrução intestinal aguda, vômito e diarreia, porém ela é considerada causa contribuidora da morte quando combinada com outros estados sistêmicos, como acidose, desequilíbrios eletrolíticos, toxemia e septicemia.

Sintomas clínicos

Os sintomas variam de natureza e gravidade conforme o tipo e o modo pelos quais ocorrem as perdas de líquidos, ou seja, na dependência da etiologia da desidratação, da evolução do processo patológico que a determinou e até da espécie acometida. Segundo o tipo de desidratação, pode-se dizer que nas hipertônicas e isotônicas as manifestações clínicas em geral são discretas, sendo, todavia, intensas no tipo hipotônico. Em relação ao modo como os líquidos são perdidos, é necessário considerar se a evolução do quadro foi aguda ou crônica e pode ocorrer por falta de aporte de água ou por perdas para o meio exterior ou por sequestro de fluidos no interior de vísceras ou cavidades naturais, além da simultânea depleção ou retenção de eletrólitos (Na^+, Cl^-, K^+, HCO^-_3 e H^+). Essas variáveis podem influenciar a intensidade dos sintomas, por meio de um diferente nível de comprometimento dos compartimentos de líquidos no sistema orgânico. Em geral, ao início do quadro de desidratação as perdas são mais evidentes no LEC, em primeira instância no espaço plasmático, após no intersticial, para finalmente ser afetado o LIC. Em geral, os sintomas são mais evidentes se a perda de água e eletrólitos ocorrer em um curto período de tempo. As perdas superagudas e agudas podem não ser óbvias clinicamente em um primeiro exame, pois o maior prejuízo ocorre no compartimento intravascular/plasmático e somente pequenos desvios de líquidos ocorrem do espaço intersticial.

Quanto aos sintomas clínicos, é importante ressaltar-se que são utilizados para estabelecer ou indicar o grau de desidratação em relação à perda de peso corporal (p.c.) em porcentagem (%), todavia, as perdas de até 5% do p.c. não apresentam sintomas clínicos específicos, sendo o grau máximo de perda de 12% em ruminantes domésticos e de 15% em cães e gatos, e acima deles, haverá incompatibilidade com a vida.

Os sintomas mais importantes na desidratação são o ressecamento e o enrugamento da pele, tendo, em

particular, na região facial uma aparência retraída. O globo ocular apresenta-se afundado na cavidade orbitária (enoftalmia). A elasticidade e o turgor da pele diminuem, podendo-se avaliar este fato por meio do pregueamento do tegumento nas regiões da tábua do pescoço, sobre a escápula e da pálpebra superior, verificando-se o tempo necessário para o retorno da pele à posição inicial. Em condições normais o retorno é imediato ou se faz em até 2 s; o tempo de persistência do pregueamento aumenta conforme a maior intensidade da desidratação, alcançando o extremo de até 45 s. As mucosas podem demonstrar ressecamento e estar pegajosas. O tempo de preenchimento capilar (TPC), que normalmente é de 1 a 3 s, prolonga-se à medida que se intensifica a desidratação.

Em associação a estas manifestações, devem ser consideradas as alterações do estado geral dos animais desidratados que podem variar de leves a intensas. Caracterizam-se estas por **perda de peso ou do estado cárneo**, em geral proporcional à intensidade da desidratação e, se relacionada a quadros crônicos, combina-se com alterações da pele/pelame, e diminuição evidente de massa muscular; **atitudes anormais** – dependendo da espécie animal, a alternância de estação com decúbito esternal, manutenção em decúbito esternal ou lateral podem indicar progressiva gravidade da desidratação; **apatia, depressão**, com diminuição ou ausência de respostas reflexas estão relacionadas com a intensidade da desidratação e a presença de acidose; a **perda de apetite**, **de sede** e a **incapacidade de sugação-deglutição** são indicativas de acidose e presença de endotoxemia; **alterações das funções vitais** como hipotermia e taquicardia com pulso filiforme podem estar presentes nos estados pré-choque ou no choque hipovolêmico, e as modificações da frequência respiratória e características da respiração podem acompanhar aquelas da função cardiocirculatória, todavia, em muitas situações são compensatórias dos desequilíbrios acidobásicos de origem metabólica.

A avaliação do grau de desidratação relacionado à porcentagem de perda de peso corporal segundo o exame físico é apresentada em Quadros 61.1 e 61.2.

Deve-se ainda ressaltar que certas manifestações sintomáticas podem ser relacionadas aos desequilíbrios eletrolíticos e acidobásicos. Muitas das alterações eletrolíticas ocorrem pela perda destes eletrólitos nas doenças do trato alimentar. A sudorese, a exsudação por queimaduras extensas, a salivação excessiva e o vômito são também acompanhados por depleção de eletrólitos, porém são menos importantes em animais de produção, com exceção daquelas que ocorrem por sudorese intensa em cavalos. Os eletrólitos mais importantes a considerar-se são o sódio, o potássio, o cloreto e o bicarbonato.

QUADRO 61.1 Avaliação da intensidade de desidratação em cães e gatos, segundo exame físico, relacionada com a porcentagem de perda do peso corporal.

Desidratação (%)	Desidratação (decimal)	Observações do exame físico
< 5	–	Sem alterações na elasticidade da pele; histórico ou observação de perdas ou não ingestão de líquidos
5 a 6	0,05 a 0,06	Perda discreta da elasticidade da pele/cutânea Obs.: para a espécie canina, quando a elasticidade da pele é semelhante à observada no felino hígido
7 a 9	0,07 a 0,09	Perda da elasticidade da pele (observa-se discreto aumento do tempo de retorno da pele a sua posição normal); discreto prolongamento do tempo de preenchimento capilar (TPC); possível discreta enoftalmia; possível discreto ressecamento de mucosas
10 a 12	0,10 a 0,12	Elasticidade da pele comprometida; a pele permanece na posição "pregueada" por um período longo; evidente prolongamento do TPC; enoftalmia; mucosas ressecadas; possíveis sintomas de choque (taquicardia, pulso rápido e filiforme, extremidades frias)

13 a 15	0,13 a 0,15	Sintomas definidos de choque; trata-se de caso de urgência – morte iminente

QUADRO 61.2 Avaliação da intensidade da desidratação em animais ruminantes, segundo o exame físico, relacionada com a porcentagem de perda do peso corporal.

Desidratação (%)	Observações ao exame físico
< 5	Ausência de sintomas clínicos de desidratação; história ou observação de perdas ou não ingestão de fluidos
6 a 7	Diminuição da elasticidade da pele (pregueamento persiste por 5 a 8 s); enoftalmia discreta ou ausente; discreta apatia; apetite mantido; capacidade de manter-se em estação preservada
8 a 9	Intensificação da diminuição da elasticidade da pele (pregueamento persiste por 9 a 12 s); enoftalmia notável; mucosas pegajosas/ressecadas ou sem brilho; apatia moderada; incapacidade de sugação/deglutição; alterna estação com decúbito esternal, ou se mantém em decúbito
≥ 10	Intensa diminuição da elasticidade da pele (pregueamento persiste por mais de 12 s até não se desfazer); enoftalmia muito evidente; mucosas secas; apatia intensa; anorexia; reflexos bem diminuídos ou ausentes, extremidades frias
12	Sintomas de choque – apatia extrema, ausência de reflexos, taquicardia, pulso filiforme, hipotermia/extremidades frias; decúbito lateral

O sódio é o íon mais abundante no LEC e o principal responsável pela manutenção da pressão osmótica neste fluido. A causa mais comum de hiponatremia é a perda aumentada de sódio pelo trato intestinal nas enterites. Esta é particularmente marcada em cavalos com diarreia aguda, e também ocorre em bezerros neonatos. Nos casos crônicos a hiponatremia pode ser mais intensa. Em cães e gatos essa diminuição pode eventualmente ser evidenciada em diarreias, no diabetes melito e em casos de vômito. Nessa situação pode haver aumento da excreção renal de água como tentativa de manutenção da pressão osmótica normal, agravando a desidratação, além de promover fraqueza muscular, depressão mental, hipotermia e hipotensão, devido à insuficiência circulatória periférica, todavia estes sintomas não são exclusivos da hiponatremia.

A **hipernatremia** pode ser também observada em pequenos animais, tendo em geral como causas a excessiva ingestão do sódio, a inadequada tomada de água ou a intensa perda de água acompanhada por sua insuficiente ingestão (vômitos, diarreia, poliúria – **diabetes insípido**, pielonefrite etc.). São considerados sintomas de hipernatremia a depressão, a sede, as fasciculações musculares, as convulsões e o coma.

A **hipocloremia** ocorre como resultado de um aumento na perda líquida do íon cloreto no trato intestinal, na dilatação gástrica aguda, na dilatação com torção do abomaso e na obstrução intestinal anterior aguda. Nestas situações, a grande quantidade de íons H^+ e Cl^- secretados no estômago ou no abomaso e trocados por bicarbonato de sódio circulante, normalmente no intestino delgado, são absorvidos junto com K^+. Há nestas condições sequestro destes íons e em consequência há alcalose hipoclorêmica e hipopotassêmica. Não há manifestações clínicas características.

Alterações do equilíbrio de K^+, resultando em hipopotassemia ou hiperpotassemia são relativamente comuns em animais de pequeno porte. As causas de **hipopotassemia** são o vômito, as diarreias e, com menor frequência, as enfermidades com poliúria. Nos animais de produção resulta de diminuída ingestão na dieta, excreção renal aumentada, estase abomasal, obstrução intestinal e enterite. As doenças do abomaso apresentam sequestro de fluidos com íons H^+, Cl^- e K^+, resultando em hipopotassemia, hipocloremia e alcalose metabólica. A fraqueza muscular é um sintoma que ocorre por alteração do potencial de repouso de membrana; decúbito, depressão, tremores musculares, arritmia cardíaca e coma.

A **hiperpotassemia** pode ter como causa o aumento da ingestão na dieta e principalmente por diminuição da excreção renal (obstrução do sistema urinário, lesões graves no túbulo contornado distal,

hipoadrenocorticismo etc.).A acidose metabólica pode agravar o quadro de hiperpotassemia, pela entrada de H^+ para o meio intracelular e saída de K^+ para o extracelular como mecanismo celular de compensação. Em animais de produção a hiperpotassemia não é tão comum quanto a hipopotassemia e ocorre após acidose metabólica grave. Potencialmente é mais perigosa que a hipopotassemia devido à ação cardiotóxica, tendo marcado efeito sobre a função cardíaca, determinando bradicardia e arritmia, além de poder ocorrer a parada cardíaca súbita. No eletrocardiograma podem ser constatados inversão e desaparecimento da onda P, aumento da amplitude da onda T (pontiaguda) e aumento do intervalo QRS.

Considerando-se as alterações do equilíbrio acidobásico que podem ocorrer em associação com desequilíbrios hidreletrolíticos e que são passíveis de tratamento por meio de fluidoterapia, deve-se ressaltar aquelas de origem metabólica. Estas, quando presentes, influenciam as manifestações clínicas observadas, sendo importante a consideração da causa primária das acidoses e alcaloses metabólicas. As acidoses metabólicas têm como causas gerais a excessiva perda de base (bicarbonato), o acúmulo de ácidos, ou a combinação de ambos processos. Em pequenos animais as causas mais comuns são a diarreia intensa, a insuficiência renal, a cetoacidose diabética, a acidose tubular renal, a acidose láctica (parada cardíaca, choque, hipoxemia), a administração de drogas ácidas, medicamentos (cloreto de amônio etc.) ou substâncias tóxicas (etilenoglicol, metaldeído, metanol etc.). Nos animais de produção são causas comuns específicas a diarreia aguda em neonatos, a enterite aguda de cavalos e bovinos adultos, a ingestão excessiva de carboidratos (acidose láctica ruminal) ou de grãos (cavalos), a cetoacidose (toxemia gravídica dos pequenos ruminantes, cetose dos bovinos), a doença renal e a asfixia neonatal de bezerros. A obstrução intestinal aguda em cavalos é comumente acompanhada por acidose com a evolução do quadro, ao contrário de outras espécies em que a alcalose ocorre inicialmente. As manifestações clínicas da acidose metabólica são a depressão mental e variados graus de fraqueza muscular. Bezerros e cabritos neonatos apresentam-se deprimidos, fracos e incapazes de mamar. Animais com grave acidose apresentam-se em decúbito lateral e coma terminal. Nas formas compensadas de acidose metabólica, observa-se respiração com frequência e profundidade aumentadas. Nos casos não compensados, quando há depressão de centro respiratório (choque hipovolêmico ou colibacilose enterotoxigênica) ocorrem bradipneia e respiração superficial, taquicardia, pulso fraco e coma terminal. Em presença de movimento compensatório de potássio para o espaço extracelular, a hiperpotassemia pode determinar bradicardia e arritmia.

As alcaloses metabólicas podem ser causadas pela absorção aumentada de bases ou perda excessiva de ácidos. Em pequenos animais as causas mais comuns desse desequilíbrio são os vômitos persistentes, hiperadrenocorticismo, utilização de diuréticos que depletam os cloretos e administração excessiva de substâncias alcalinas (bicarbonato). Em animais ruminantes a dilatação e o deslocamento à direita com torção do abomaso são causas das mais comuns. Pode ainda ocorrer nas indigestões vagais posteriores e na síndrome de refluxo, em que também há sequestro de ácido clorídrico e de potássio no rúmen. Em equídeos com obstrução proximal do intestino pode-se observar inicialmente um quadro de alcalose metabólica.

As manifestações clínicas de alcalose não são específicas, havendo em geral predomínio dos sintomas resultantes do processo nosopatológico primário e causador da alcalose. Nas formas graves de alcalose metabólica podem ocorrer tremores musculares e tetania, com sinais de excitabilidade do SNC evidenciados por convulsões tônicas e clônicas. As manifestações respiratórias compensatórias caracterizam-se por bradipneia e respiração superficial; todavia, na fase terminal da alcalose taquipneia e dispneia podem estar presentes.

Avaliação da desidratação e sua etiopatogenia por exames complementares

A avaliação laboratorial de animais acometidos por desidratação e desequilíbrios eletrolíticos e acidobásico é importante pois permite a confirmação do diagnóstico estabelecido por meio do exame físico, elucidar a presença e o grau com que os desequilíbrios estão ocorrendo e o monitoramento do efeito da fluidoterapia preconizada. O exame do hemograma pode ser útil, particularmente as determinações do hematócrito e do leucograma.

O hematócrito (volume globular) pode identificar a hemoconcentração por meio do aumento do seu valor, e consequentemente o grau de desidratação. É de grande utilidade no monitoramento da eficiência da fluidoterapia, todavia seus resultados podem ser falseados pela presença de anemia. A determinação das proteínas totais (no soro ou plasma) pode também ser utilizada com a mesma finalidade, sendo seus resultados

imprecisos quando da ocorrência de doenças que provocam hipoproteinemia. O leucograma é útil na identificação de toxinfecções, evolução e prognóstico de cada caso, além de permitir a evidência de sinais endotóxicos.

A urinálise (análise da urina) deve incluir a avaliação de densidade, pH, glicose, corpos cetônicos, proteínas e exame do sedimento urinário. Durante a desidratação, se os rins funcionam normalmente, a densidade aumenta e o volume de urina diminui, por reabsorção de água. Se a densidade não se altera ou diminui em presença de desidratação, provavelmente observa-se má função renal, e outros testes para sua avaliação devem ser realizados. O monitoramento da densidade urinária durante a fluidoterapia, demonstrando queda, indica que a hidratação está ocorrendo. Em condições de hiperglicemia, em ausência de tratamento com solução de glicose, a presença desta na urina pode indicar acidose diabética. A acetonúria é achado frequente durante a desidratação e/ou privação de carboidratos ou jejum prolongado; pode também ser constatada na toxemia gravídica dos pequenos ruminantes e na cetoacidose diabética em cães. O pH da urina pode com segurança indicar, na dependência do valor normal para a espécie, se alcalino ou ácido, respectivamente, a presença de acidose ou alcalose, desde que não haja doença renal ou do sistema urinário. A presença de proteinúria e de sedimento com componentes anormais poderá indicar a presença de doença renal.

Alguns exames bioquímicos são considerados valiosos na avaliação dos desequilíbrios hídricos, eletrolíticos e acidobásico, e suas consequências. As provas de função renal, dosagens de ureia ou nitrogênio ureico sanguíneo e creatinina séricas são úteis na identificação da diminuição do volume de sangue circulante, por meio de aumentos anormais que caracterizam a azotemia pré-renal consequente à diminuição da taxa de filtração glomerular. Permitem também o monitoramento da eficácia da fluidoterapia na melhoria da perfusão renal e ainda podem demonstrar a existência de doença renal.

Os testes de função hepática (AST, ALT, FA, GGT, proteinograma) são úteis no diagnóstico das hepatopatias agudas ou crônicas. A avaliação da glicemia pode ser utilizada para a identificação da presença de diabetes melito, bem como da necessidade de utilização de glicose como fonte de energia na fluidoterapia nas enfermidades causadoras de estados hipoglicêmicos.

A determinação dos íons séricos, particularmente de sódio, potássio e cloreto, permite a identificação dos desequilíbrios eletrolíticos, a necessidade de correções de seus teores por meio da fluidoterapia e a efetividade do tratamento usado.

A hemogasometria é essencial na avaliação do equilíbrio acidobásico e no monitoramento da terapia estabelecida. As alterações do pH em geral permitem a identificação de acidemia e da alcalemia, ou seja, a possível presença da acidose ou alcalose. A determinação da pressão parcial de dióxido de carbono (pCO_2) é considerada uma medida da participação primária do componente respiratório na promoção do desequilíbrio e da compensação ou não de alterações de origem metabólica, pela via respiratória. Por sua vez, as avaliações de bicarbonato (HCO_3^-), total de CO_2 (TCO_2) e excesso ou déficit de base (BE) são consideradas medidas da reserva alcalina indicadoras da participação primária do componente metabólico na determinação do desequilíbrio e da compensação ou não de distúrbios de origem respiratória, pela via renal. Desta forma, na **acidose metabólica** são observadas quedas do pH, do HCO_3^-, do TCO_2 e do BE (déficit de base) abaixo dos valores mínimos normais para a espécie examinada; se houver compensação respiratória, a pCO_2 deverá estar diminuída pela hiperventilação. Na **alcalose metabólica** ocorrem aumentos do pH, do HCO_3^-, do TCO_2 e do BE (excesso de base) acima dos valores máximos normais para a espécie analisada; havendo compensação respiratória, a pCO_2 estará aumentada. Quando a **acidose for respiratória**, ocorrem diminuição do pH e aumento da pCO_2; se houver compensação renal do desequilíbrio, os valores do HCO_3^-, do TCO_2 e do BE demonstram aumentos acima do nível máximo normal para a espécie analisada. Na **alcalose respiratória**, o pH está aumentado e a pCO_2 diminuída; a compensação renal é evidenciada pelas diminuições do HCO_3^-, do TCO_2 e do BE. O diagnóstico da presença de desequilíbrios acidobásicos mistos, ou seja, quando ocorrem dois distúrbios primários em concomitância, pode ser dificultado particularmente quando os efeitos de cada um dos desequilíbrios se neutralizam. Exemplifica esta situação a coexistência de acidose metabólica e alcalose respiratória. Nestes casos a hemogasometria é essencial e pode revelar um pH com pequeno desvio ou dentro do intervalo normal. As variações dos valores níveis de HCO_3^- e pCO_2 podem elucidar a situação e deve-se avaliar bem se a compensação é apropriada. Além da consideração dos resultados do exame físico, da história

do paciente, é necessária a determinação do *anion gap*, definido como a diferença entre a soma das taxas de cátions (Na^+ e $K^{+)}$ e a soma daquelas de ânions (Cl^- e HCO_3^-), expressas as concentrações em mEq/ℓ. O *anion gap* estará aumentado a um valor superior à diminuição de HCO_3^-, nos casos de acidose metabólica por acúmulo de ácidos orgânicos ou inorgânicos (insuficiências renais com azotemia, cetoacidose diabética; acidose láctica).

Diretrizes para a instituição da fluidoterapia

A finalidade da fluidoterapia é a correção da desidratação e/ou do desequilíbrio eletrolítico. Pode também ser indicada para corrigir um quadro de acidose ou alcalose, para tratar um animal em estado de choque, para alimentação parenteral ou mesmo para estímulo de uma função orgânica, como a renal. Os princípios mais importantes a que deve obedecer são de que: "deve corrigir ou minimizar a desidratação e as perdas de eletrólitos sempre que possível" e "deve tratar perdas potenciais de fluidos e de eletrólitos, tão rápido quanto possível, para minimizar o grau de desidratação e alterações do equilíbrio acidobásico". Assim, seus principais objetivos são: "corrigir anormalidades já existentes, monitorar e prover terapia de manutenção até que o animal se recupere". Existem, pois, pelo menos três anormalidades a corrigir: o volume de fluido perdido, os desequilíbrios específicos eletrolíticos e acidobásicos.

As principais dificuldades iniciais no estabelecimento da fluidoterapia são a determinação da natureza e o grau das anormalidades, e a escolha do fluido ou solução de eletrólitos que deve ser utilizada. Para resolver estas duas questões há necessidade de uma cuidadosa avaliação clínica do paciente, precedendo o início do tratamento, na qual devem ser incluídos a história, os exames físicos e complementares e o diagnóstico da enfermidade, que é importante na previsão dos prováveis desequilíbrios com base na etiopatogenia do processo patológico. As informações úteis sobre a natureza da doença e a história clínica são: ingestão dos alimentos e água, tipo de alimentos, perdas gastrintestinais por vômito e diarreia, volume de urina, salivação ou sudorese excessivas, exercícios recentes, exposição ao calor, traumatismos, hemorragia, febre, gestação e partos gemelares, uso de diuréticos ou outros medicamentos. O conhecimento de duração da doença, frequência e intensidade do vômito e/ou diarreia, consistência das fezes e frequência de micção deve ser acurado. A sequência dos sintomas e a evolução do quadro clínico podem indicar a tendência da gravidade. Animais com diarreia profusa e aquosa por 18 a 24 h podem estar com intensa acidose. Obstrução intestinal aguda em bovinos não é tão grave quanto em equinos. Acidose por ingestão excessiva de grãos ricos em carboidratos em bovinos pode ser fatal em 24 a 48 h, enquanto no cavalo pode ser fatal, vindo a óbito mais rapidamente.

O cuidadoso exame físico permite determinar a presença de desidratação e uma avaliação razoavelmente precisa da sua intensidade. Durante o tratamento, a reavaliação clínica regular é importante para a determinação da sua eficácia. A importância do exame físico é muito maior quando em condições de campo, particularmente na prática da clínica de animais ruminantes e equídeos, nas quais não se conta geralmente com retaguarda para avaliações laboratoriais complementares. São comuns, por exemplo, na acidose metabólica variados graus de depressão mental, fraqueza e ataxia. A desidratação participa na determinação de depressão e fraqueza. Em animais neonatos com acidose metabólica associada com diarreia, é comum a incapacidade de mamar. A história imediata da doença, a duração da mesma e o provável diagnóstico podem também auxiliar na determinação da possível natureza e grau de desequilíbrios eletrolíticos e acidobásicos. Animais afetados com diarreia aguda devido a uma enterite infecciosa estarão em provável estado de acidose metabólica e hiponatremia. Na obstrução intestinal aguda em cavalos, há variados graus de desidratação e acidose metabólica. Na obstrução do trato intestinal anterior, ou na dilatação e deslocamento com torção do abomaso em ruminantes, há variados graus de desidratação e alcalose metabólica com hipocloremia e hipopotassemia. Os achados clínicos podem auxiliar no estabelecimento do prognóstico e consequente evolução do processo. A temperatura normal não é bom guia prognóstico, porém quando abaixo do normal sugere uma situação pior. Um aumento gradualmente progressivo da frequência cardíaca indica que o paciente está piorando. O pregueamento de pele fria e que persiste por mais de 30 s sugere intensa desidratação. A cianose das mucosas bucais e o tempo de preenchimento capilar (TPC) maior do que 4 s sugerem um prognóstico de reservado a mau, assim como a presença de taquipneia com apneia intermitente. A inabilidade do animal desidratado para se manter em estação é geralmente mau sinal. A depressão intensa e a apatia são em geral observadas em condições agudas, e o estado de coma é geralmente terminal.

A avaliação laboratorial complementar é muito útil para o estabelecimento da natureza, confirmar a presença e a extensão dos desequilíbrios hídricos, eletrolíticos e acidobásicos, além de permitir o monitoramento do progresso do tratamento. As análises mais frequentemente realizadas são:

- **Hematócrito e dosagem da proteína total** (plasma ou soro): seus aumentos podem indicar desidratação e sua intensidade, além de ter utilidade em monitorar a fluidoterapia e na interpretação clínica segundo os valores do hematócrito e da concentração de proteína plasmática (Quadro 61.3)
- **Leucograma**: a leucopenia por neutropenia com desvio à esquerda degenerativo indica prognóstico desfavorável, enquanto o desvio regenerativo é indicativo de evolução favorável
- **Exame de urina**: as variações da densidade urinária podem ser úteis na detecção de função renal adequada frente à desidratação, bem como a análise de urina pode auxiliar na verificação da presença de desequilíbrios acidobásicos, de cetoacidose diabética e de doença renal, respectivamente, por meio das alterações do pH, presença de cetonúria e de glicosúria e proteinúria com sedimento anormal
- **Taxas de ureia ou nitrogênio ureico sanguíneo** e **de creatinina**: complementam a avaliação da função renal
- **Glicemia**: permite a identificação dos casos de diabetes melito ou de hipoglicemia associada à desidratação
- **Taxas de íons séricos**: em geral indicam a gravidade das suas perdas e qual a necessidade de reposição
- **Hemogasometria**: permite determinar a gravidade e a natureza do desequilíbrio acidobásico.

QUADRO 61.3 Interpretação clínica simultânea dos valores do hematócrito e da concentração de proteína plasmática.

Hematócrito	Proteína plasmática	Interpretação
Aumentado	Aumentada	Desidratação
Aumentado	Normal ou diminuída	Contração esplênica, policitemia, desidratação com hipoproteinemia preexistente
Normal	Aumentada	Animal hidratado com hiperproteinemia, anemia com desidratação
Diminuído	Aumentada	Anemia com desidratação, anemia com hiperproteinemia preexistente
Normal	Normal	Hidratado, desidratação com anemia preexistente e hipoproteinemia, hemorragia aguda, desidratação com desvio para compartimento secundário
Diminuído	Diminuída	Perda de sangue, anemia e hipoproteinemia, hiper-hidratação
Diminuído	Normal	Anemia sem perda de sangue e sem desidratação

Volume de fluido a utilizar

O cálculo da quantidade de fluido a ser utilizado para o tratamento deve prever a reposição das perdas atuais, ou seja, ser suficiente para reidratar o animal; propiciar quantidade de líquidos para atender às necessidades de manutenção e das perdas contínuas. Se o animal em tratamento continua a perder água, esta quantidade adicional deve ser calculada e somada aos volumes usados para reidratar e para manutenção e reposição das perdas contínuas. O volume de reposição de fluido para a correção da desidratação é calculado com base na avaliação clínica do grau de desidratação que considera a perda em relação ao peso corporal em porcentagem, segundo as fórmulas seguintes:

Grau de desidratação (%) × peso corporal (kg) × 10 = quantidade em mililitros (mℓ)

Grau de desidratação (valor decimal) × peso corporal (kg) = quantidade em litros

Grau de desidratação (%) × peso corporal ÷ 100 = quantidade em litros

O volume necessário para a manutenção e o atendimento das perdas contínuas apresenta variações conforme a espécie, a idade e o porte do animal. Em cães e gatos considera-se genericamente que esse volume deve estar entre 40 e 60 mℓ/kg/dia, recomendando-se para cães de grande porte o volume mínimo e para cães de menor porte, volume acima do mínimo até o máximo. Em relação aos gatos, deve-se estar atento à capacidade do volume vascular (40 a 55 mℓ/kg), que compreende quase a metade do volume vascular do cão (90 mℓ/kg), ou seja, apesar de o volume calculado para manutenção ser semelhante ao de um cão de porte normal, a velocidade e a via de administração devem ser consideradas, como também a avaliação individual de cada caso, respeitando o volume de perda e a ingestão de água. É de suma importância estar atento ao volume, à velocidade e à frequência de administração nos felinos, pois nesta espécie há possibilidade de manifestação mais frequente de edema de subcutâneo, efusão pleural e até de edema pulmonar devido a hipervolemia.

No caso de animais ruminantes e equídeos o volume é calculado com base no intervalo entre 50 e 100 mℓ/kg/dia. Nos animais adultos deve ser considerado o volume mínimo de 50 mℓ e para animais jovens o volume máximo de 100 mℓ, considerando que para neonatos o volume pode ser maior e de cerca de 130 mℓ/kg/dia.

Necessidades de eletrólitos e bicarbonato

A estimativa dos déficits de eletrólitos pode ser calculada com base na diferença entre valores normais e aqueles mensurados no animal afetado. Assim o **déficit total do eletrólito** em miliequivalentes (mEq) é o **produto do déficit do eletrólito** em mEq/litro (mEq/ℓ) (valor esperado – valor medido) e o tamanho do espaço do fluido extracelular como a porcentagem do peso corporal (kg). Assim, tem-se:

Déficit total do eletrólito (mEq) = déficit do eletrólito (mEq/ℓ) × 0,3 × peso corporal

Fórmula semelhante pode ser utilizada para estimar o déficit de bicarbonato nos animais afetados por acidose metabólica. Nesse caso, podem-se usar os valores de bicarbonato (HCO_3^-) ou do excesso ou déficit de bases determinados pela hemogasometria. Assim, tem-se:

Déficit de bicarbonato (mEq ou mmol/ℓ) = (HCO^-_3 normal – HCO^-_3 medido) × 0,3 × peso corporal

Obs.: o índice **0,3** pode ser substituído pelo valor **0,5**, principalmente para os animais das espécies canina e felina.

Ou

Déficit de bicarbonato (mEq ou mmol/ℓ) = déficit de base × 0,3 × peso corporal

Fluidos ou soluções a utilizar

Com base no histórico clínico, nas manifestações clínicas e avaliações laboratoriais, pode-se determinar qual a necessidade de fluido e/ou de eletrólitos no tratamento em questão. Nessa condição ideal, os déficits podem ser mais precisamente evidenciados, e fluidos ou soluções contendo os elementos deficitários podem ser indicados. Como nem sempre se dispõe dessa condição ideal de avaliação dos déficits, deve-se optar por soluções eletrolíticas balanceadas. De forma geral, na escolha do fluido devem-se levar em consideração suas finalidades básicas (alcalinização ou acidificação do LEC; eletrólitos, diluição do LEC; manutenção; fornecimento de nutrientes, aditivos concentrados), como a seguir:

- **Repor ou corrigir o volume do LEC**: a solução deve restaurá-lo sem sua alteração qualitativa; são soluções que contêm Na^+, Cl^-, K^+ e HCO^-_3 ou precursores, em concentrações similares às do LEC (plasma)
- **Alcalinização do LEC**: são soluções indicadas para a correção da acidose metabólica; são aquelas que contêm bicarbonato de sódio ou seus precursores (lactato, acetato)
- **Acidificação do LEC**: em princípio, esses fluidos têm a finalidade de corrigir a alcalose metabólica, todavia na atualidade não se recomendam soluções contendo agentes acidificantes específicos (soluções de HCl ou de NH_4Cl)
- **Diluição do LEC:** deve proporcionar água sem provocar choque osmótico nas hemácias (soluções isotônicas)

- **Manutenção**: são fluidos que devem substituir a água de bebida, nutrientes e eletrólitos contidos nos alimentos
- **Aditivos concentrados:** geralmente são soluções que contém um único sal e são adicionadas a outras soluções para repor determinadas substâncias deficitárias.

A fluidoterapia conservadora é eficiente quando não estão ocorrendo alterações eletrolíticas específicas ou quando não existem meios para determinar-se qual o desequilíbrio eletrolítico presente. Consideram-se soluções balanceadas aquelas que não induzirão anormalidades no paciente e que são isotônicas, ou seja, as usadas para repor ou corrigir o volume do LEC. Todavia, não constituem meio eficiente para a correção de acidose, alcalose, hiponatremia e hipopotassemia graves. As principais soluções utilizadas na fluidoterapia dos animais domésticos, suas respectivas composições, finalidades e indicações de cada uma delas estão contidas no Quadro 61.4. No Quadro 61.5 mostra-se a composição normal do plasma nas diferentes espécies de animais domésticos.

Vias de administração

A escolha da via de aplicação de fluidos dependerá de: (1) tipo de afecção a ser tratada e da sua gravidade; (2) estado clínico e das funções orgânicas do paciente; (3) grau de desidratação e tipo de desequilíbrio eletrolítico; (4) duração/evolução da enfermidade; e (5) tempo e equipamento disponíveis.

A **via oral** talvez seja a mais fácil, econômica e fisiológica das vias de administração de fluidos e eletrólitos. É a mais segura via de aplicação porque a solução pode ser fornecida sem atenção rigorosa quanto a tonicidade, volume e assepsia. É indicada na desidratação discreta, na administração de fluidos para manutenção e suplementação nutricional. É contraindicada na desidratação intensa, quando há vômito ou íleo paralítico, e para animais com incapacidade de sugação/deglutição (bezerros com acidose moderada a intensa) em que a sondagem nasogástrica torna o procedimento pouco prático.

QUADRO 61.4 Composição, finalidade e indicações das principais soluções utilizadas em fluidoterapia.

Finalidade	Na^+ (mEq/ℓ)	Cl^- (mEq/ℓ)	K^+ (mEq/ℓ)	Ca^{++}/Mg^{++} (mEq/ℓ)	HCO^-_3 (mEq/ℓ)	Glicose (g/ℓ)	Osmolalidade (mOsm/ℓ)/pH	Indicação
Para reposição ou correção de volume do líquido extracelular								
0,9% NaCl (solução fisiológica)	154	154	–	–/–	–	–	308 5	Expansão do volume; sangue circulante – alcalose
Ringer	147,5	156	4	4,5/–	–	–	310 5,5	Expansão do volume; alcalose
Lactato de Ringer de sódio	130	111	4	3/–	27 lactato	–	274 6,5	Acidose
Solução McSherry	138	100	12	3/5	50 acetato	–	308	Acidose/expansão do volume
5% glicose em 0,9% NaCl	154	154	–	–/–	–	50	558 4	Expansão do volume
Soluções alcalinizantes								
1,3% $NaHCO_3$ (isotônica)	156	–	–	–/–	156	–	312	Acidose
5% $NaHCO_3$ (hipertônica)	600	–	–	–/–	600	–	1.200	Acidose grave

Soluções acidificantes (0,9% NaCl; Ringer)								
0,9% NaCl+2,5 g KCl/ℓ	154	188	34	–/–	–	–	376	Alcalose; hipocloremia e hipopotassemia

QUADRO 61.5 Composição do plasma de acordo com a espécie animal.

Plasma normal	Na^+ (mEq/ℓ)	Cl– (mEq/ℓ)	K^+ (mEq/ℓ)	Ca^{++} (mg/dℓ)/Mg^{++} (mg/d?) (ionizado)	HCO^-_3 (mEq/ℓ)
Equinos	141 (131 a 147)	101 (95 a 107)	4,2 (3,2 a 5,2)	4,5/2	24
Bovinos adultos	145 (135 a 155)	100 (90 a 110)	4,4 (4 a 5)	5,4/2,3	24 a 30
Bezerros	130 (115 a 145)	95 (75 a 115)	4,2 (3,5 a 5)	5,4/2,3	22 a 28
Caninos	143 (137 a 149)	106 (99 a 110)	4,4 (3,9 a 5,2)	4,9/1,9	20 a 29
Felinos	151 (147 a 156)	120 (117 a 123)	4,3 (4 a 4,5)	…/2,2	18

A **via retal**, relativamente pouco usada, poderia ser considerada especialmente em animais muito jovens.

A **via intraóssea** é referida em pequenos animais, particularmente filhotes, porém não é muito utilizada pelas dificuldades que apresenta, além dos riscos de contaminação.

As **vias parenterais** são as mais usadas e talvez as mais práticas para a aplicação de fluidos e eletrólitos: **intravenosa** ou **endoflébica**, **subcutânea** ou **intraperitoneal**.

A **via intravenosa** é a mais versátil, sendo a via de eleição para a terapia de perdas agudas de líquidos, nas alterações do equilíbrio hidreletrolítico de moderadas a graves, prostração intensa com incapacidade de sugação/deglutição, nos estados de choque e na administração de fluidos não isotônicos. Todos os fenômenos tóxicos de soluções administradas por essa via, fundamentalmente, se relacionam mais à velocidade de aplicação do que à composição e ao volume ministrado. Alguns dos problemas vistos com o uso desta via referem-se a manutenção e assepsia de cateteres para fluidoterapia de longo tempo, coagulação e hematomas, maior risco de tromboembolismo e infecção. Grandes volumes de fluidos administrados rapidamente podem determinar sobrecarga do sistema cardiocirculatório, provocando efusão pleural, edema pulmonar e até a morte. É a via preferida, ainda, para a administração de sangue, plasma sanguíneo e expansores do volume plasmático.

A **via subcutânea** é utilizada particularmente em pequenos animais, podendo ser usada em ruminantes de pequeno porte ou bezerros jovens, todavia, não é indicada em grandes animais adultos por causa dos enormes volumes de fluidos que devem ser administrados. Nos pequenos animais é usada com certa frequência, porém as soluções devem ser isotônicas e são absorvidas mais lentamente que pela via intravenosa. É recomendada para manutenção de fluidoterapia em doenças crônicas, desidratação discreta e em animais jovens ou muito pequenos. É uma via contraindicada em perdas agudas de fluidos, desidratação grave, hipotermia, hipotensão e

quando existe edema de subcutâneo. A glicose em qualquer concentração ou soluções que não contenham eletrólitos em teores isotônicos são contraindicadas pela via subcutânea.

A **via intraperitoreal** é de mais rápida absorção do que a via subcutânea para a infusão de fluidos, sendo, todavia, potencialmente mais perigosa que esta, pois apresenta riscos de peritonite, se não houver rigorosa assepsia, como também de perfuração de órgãos abdominais. É uma boa via para a absorção de água e eletrólitos, sendo o plasma e a grande porcentagem de eritrócitos do sangue total absorvidos pelo peritônio. Tem recomendação em neonatos das espécies ovina e suína, podendo ser usada para administração de grandes volumes de fluidos em grandes animais, porém a principal indicação desta via seja, talvez, para a lavagem peritoneal.

Velocidade ou taxa de administração

A velocidade de administração de fluidos depende do tamanho do animal, da intensidade da desidratação ou da enfermidade, da forma aguda ou crônica com que as perdas de líquidos se estabeleceram, a condição cardiovascular, da composição do fluido que está sendo usada e da resposta apresentada pelo paciente à fluidoterapia. As perdas agudas e volumosas de fluidos demandam uma rápida reposição de líquidos, e as crônicas, uma administração gradativa do fluido para facilitar restauração dos equilíbrios intra- e extracelular, evitando-se efeitos colaterais. Inicialmente, os fluidos devem ser administrados rapidamente e após mais lentamente, até a correção da alteração. Ao utilizar-se a via intravenosa, uma regra geral consiste em administrar fluidos na velocidade maior até que se restabeleça o fluxo urinário e, posteriormente, a taxa deve ser reduzida em um terço e mantida até a reposição completa, mas sempre monitorada. Caso o fluxo urinário não se faça presente, a cada hora deverá reduzir-se a velocidade à metade. A administração de fluidos isotônicos e com composição eletrolítica semelhante à do plasma pode ser realizada seguramente nas grandes perdas agudas, em uma taxa de: até 90 mℓ/kg/hora aos cães; 40 a 55 mℓ/kg/hora aos gatos; 30 a 40 mℓ/kg/hora a bezerros, podendo chegar até 80 mℓ/kg/hora; 20 a 25 mℓ/kg/hora a bovinos e a equinos adultos, com limite máximo de 40 mℓ/kg/hora. Todavia, é necessário, com essas maiores taxas, monitorar as funções renal e cardiovascular, observando-se os sinais de sobrecarga fluídica (inquietação, tremores, taquicardia, descarga nasal serosa, taquipneia, estertores úmidos, tosse e ganho de peso corpóreo).

Soluções hipertônicas de bicarbonato de sódio com concentração maior que 1,3% devem ser ministradas com velocidade reduzida a um terço; soluções em que se adicionou potássio devem ser ministradas cautelosamente em taxa semelhante, não devendo conter mais do que 10 a 20 mEq de K^+/ℓ e de forma a não exceder a taxa de 0,5 mEq/kg/hora. Essas soluções contendo potássio devem ser utilizadas após a correção da acidose e da desidratação.

Avaliação da fluidoterapia

O único método eficiente para a avaliação do êxito da terapia é a utilização do exame clínico. Neste julgamento deve-se considerar a gravidade inicial da desidratação e das alterações dos equilíbrios eletrolítico e acidobásico. A boa resposta clínica à fluidoterapia é indicada pela recuperação das funções vitais, melhoria na coloração das mucosas, regularização da arritmia e bradicardia presentes na hiperpotassemia, pela micção com retorno da função renal dentro de 30 a 60 min, melhoria da depressão e mais tardia recuperação do turgor de pele e pelo desaparecimento da enoftalmia. As respostas desfavoráveis incluem: dispneia, tosse, estertores úmidos em caso de edema pulmonar; ausência de micção devido a insuficiência renal ou paralisia de bexiga urinária; taquicardia e persistência da depressão.

Se houver retaguarda laboratorial disponível: a determinação seriada do hematócrito e as proteínas totais séricas servem para avaliar a reidratação; a diminuição da azotemia (principalmente da ureia sérica) indica retorno da perfusão renal; a hemogasometria – pH, bicarbonato/BE e pCO_2 – possibilita avaliar a recuperação do equilíbrio acidobásico. O retorno ao valor normal dos diversos parâmetros avaliados é indicativo do sucesso da fluidoterapia.

A seguir, são apresentadas algumas das afecções clínicas mais frequentemente observadas nas espécies canina e felina e que requerem a indicação de fluidoterapia.

Afecções gastrintestinais

Vômitos

Os episódios eméticos estão relacionados com os processos primários localizados no estômago e no duodeno, e também com algumas alterações metabólicas em que há o comprometimento central (ativação do centro do vômito decorrente de várias substâncias), como na insuficiência renal, na doença hepática, na pancreatite e na cetoacidose pelo diabetes melito. O surgimento de déficit de eletrólitos, ácidos e água está na dependência da frequência, do volume e da composição do material eliminado durante os episódios eméticos. Geralmente, as principais alterações observadas estão associadas aos quadros de desidratação, alcalose metabólica, hipocloremia e hipopotassemia.

A **hipopotassemia ou hipocalemia** que se desenvolve durante os episódios eméticos pode estar relacionada a: (1) perda de potássio presente no material emético (suco gástrico; (2) perda de potássio através da urina decorrente da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, em resposta ao quadro de desidratação (a aldosterona favorece a reabsorção de sódio e a eliminação de potássio no segmento do túbulo contornado distal) e; (3) presença de alcalose metabólica (bicarbonatúria favorece a reabsorção renal de sódio e a eliminação de potássio no nível do túbulo contornado distal).

Com relação à **hipocloremia**, esta pode ocorrer como consequência da perda de cloro presente no material emético, pois este íon encontra-se em altas concentrações no suco gástrico de origem do ácido clorídrico (HCl, ácido forte – dissociado em H^+ e Cl^-), conforme descrito no Quadro 61.6.

No atinente à variação da concentração sérica do íon sódio, alterações mais evidentes podem estar presentes nos quadros frequentes de vômito. Quanto ao desenvolvimento de **hiponatremia**, observa-se que esta pode estar relacionada à perda de sódio presente no suco gástrico, bem como ao aumento da ingestão de água e à ação do hormônio antidiurético (ADH), em resposta ao quadro de desidratação.

Quanto ao desequilíbrio acidobásico, a **alcalose metabólica** é a principal alteração relatada nos casos de episódios frequentes ou incoercíveis de vômito e de obstrução de piloro, e ocorre devido à perda de grande quantidade de ácido clorídrico (HCl) presente no suco gástrico. Entretanto, alguns animais podem não apresentar alterações na hemogasometria, pois a perda de suco gástrico (HCl) pode ser compensada pela perda de bicarbonato (HCO_3^-) presente no suco pancreático, não comprometendo o pH sanguíneo. Eventualmente, a acidose metabólica também pode ser observada nos casos de vômitos em que ocorre a perda predominante de suco pancreático ou, ainda, associada à desidratação (azotemia pré-renal), à acidose láctica por diminuição de perfusão tecidual e à diarreia.

Os episódios eméticos frequentemente estão associados à perda, também, de grande quantidade de íon cloro (HCl ou KCl), fato este que pode contribuir para o desenvolvimento de alcalose metabólica hipoclorêmica ou para a perpetuação da alcalose. Durante o processo de reabsorção de sódio nos túbulos renais, na tentativa de manter a volemia no organismo, geralmente ocorre a reabsorção concomitante de Cl^-; entretanto, como existe o déficit de cloreto, ocorre a saída de íons K^+ ou H^+ da célula e, em seguida, a reabsorção de bicarbonato (HCO_3^-). Nessas condições, é possível a detecção de urina de pH ácido associada a alcalose metabólica, chamada de acidúria paradoxal.

O Quadro 61.6 apresenta a composição das secreções gastrintestinais do cão.

Indicações de fluidos nos casos de vômito

A seguir, são apresentadas as principais soluções utilizadas na fluidoterapia de cães e gatos. O tipo ideal de composição de fluido a ser administrado deve ser determinado após a mensuração sérica de eletrólitos (potássio, sódio e cloro) e a avaliação da hemogasometria. Na impossibilidade de avaliação laboratorial, a escolha do fluido deve ser baseada na patogenia do processo emético, conforme descrito anteriormente. Entretanto, as determinações eletrolíticas e a avaliação das variáveis da hemogasometria irão assegurar a indicação mais adequada e, assim, o sucesso da terapia.

Solução de Ringer. Indicada para reposição de sódio e cloro e pequena quantidade de potássio.

Solução fisiológica (NaCl 0,9%). Recomendada somente para a reposição de sódio e cloro, havendo a necessidade de suplementação de potássio em casos de episódios frequentes de vômitos. Sugere-se que a suplementação de potássio não deve exceder 0,5 mEq KCl/kg/h. A dose segura de suplementação de potássio deve basear-se no déficit do eletrólito, conforme apresentado no Quadro 61.5. É importante ressaltar que não se recomenda administrar soluções que contenham concentrações maiores que 20 mEq/ℓ. Caso não haja possibilidade de avaliar laboratorialmente os eletrólitos no leito, o monitoramento pelo traçado eletrocardiográfico, durante a fluidoterapia, pode trazer informações a respeito do desenvolvimento de hiperpotassemia, mas ressalta-se que não se trata de procedimento que possa substituir a mensuração sérica do cátion.

QUADRO 61.6 Composição aproximada das secreções gastrintestinais do cão.

	Sódio (mEq/ℓ)	Potássio (mEq/ℓ)	Cloro (mEq/ℓ)	Bicarbonato (mEq/ℓ)	pH
Saliva	40 a 60	13 a 32	40 a 50	23	7,2 a 7,8
Suco gástrico	40 a 80	10 a 20	100 a 140	0	1,4 a 7
Bile (vesícula)	220 a 340	6 a 10	1 a 10	0 a 17	5,6 a 7,4
Suco pancreático	149 a 162	4 a 5	71 a 106	135 a 148	7,1 a 8,2
Duodeno	138 a 156	5 a 9	103 a 139	5 a 20	6,5 a 7,6
Jejuno	126 a 152	4 a 10	141 a 155	5 a 27	6,3 a 7,3
Íleo	146 a 156	5 a 7	68 a 88	70 a 114	7,6 a 8
Cólon	136 a 151	6 a 9	60 a 88	86 a 93	7,9 a 8

Fonte: DiBartola, 1992.

É importante lembrar que o volume de água deve ser sempre considerado nos cálculos para a reposição de eletrólitos ou de base.

Diarreia

A diarreia pode manifestar-se em consequência de 4 mecanismos: osmótico, secretório e por alterações na permeabilidade e na motilidade intestinal. Geralmente, a diarreia desenvolve-se pela combinação de vários mecanismos que acarretam perdas hídrica, eletrolítica e de substâncias tampão (bicarbonato). A magnitude do déficit dos elementos retrocitados depende do mecanismo responsável pela manifestação da diarreia, bem como do volume fecal, da frequência e da duração do processo.

As alterações hidreletrolítica e acidobásica estão na dependência, na maioria das vezes, dos mecanismos que ocasionaram a diarreia. A diarreia osmótica (por insuficiência pancreática exócrina ou por má absorção) pode propiciar a perda de maior quantidade de água e também de outros elementos, exceto o sódio. Assim, observa-se tendência ao desenvolvimento de hipernatremia nos casos de diarreia do tipo osmótico, quando se compara com outros casos de diarreia de etiologia diversa. A diarreia causada por alteração da permeabilidade intestinal (linfangiectasia, histoplasmose e linfossarcoma intestinal) pode vir acompanhada de hipoproteinemia e, geralmente, este fato requer atenção especial no momento da indicação da fluidoterapia.

A **hipopotassemia (ou hipocalemia)** é achado relativamente frequente nos casos de diarreia profusa, e independe do tipo de mecanismo que a ocasionou. A perda de potássio também pode ser agravada pelo processo de desidratação que se associa ao hiperaldosteronismo (ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona pela hipovolemia/hipotensão). Em alguns casos, os animais podem apresentar **hiperpotassemia** e, geralmente, a acidose metabólica parece ser a causa desencadeante.

Em relação ao íon sódio, os valores da concentração sérica podem ser variados; geralmente não se

observam alterações significativas. Eventualmente, a **hipernatremia** pode estar presente nos casos de diarreia osmótica, e a **hiponatremia** pode ocorrer em consequência da ativação do mecanismo da sede (ingestão de grande quantidade de água) devido à desidratação. No que tange ao ânion cloreto, observa-se com mais frequência a presença de **hipocloremia**, sendo esta associada a hiponatremia, principalmente nos casos de diarreia acompanhada de vômitos.

A perda de bicarbonato durante os quadros diarreicos pode acarretar o desenvolvimento de acidose metabólica, sem alteração do *anion gap*, sendo esta condição normalmente observada em casos graves de diarreia.

Indicações de fluidos nos casos de diarreia

A escolha do tipo de composição de fluido, das vias e da velocidade de administração está na dependência da gravidade do quadro clínico e do processo etiológico.

Em animais desidratados, recomenda-se que a correção do déficit hídrico seja iniciada o mais rapidamente, utilizando-se a via intravenosa e/ou subcutânea de acordo com a avaliação clínica geral. A via oral pode ser recomendada nos casos em que o animal apresenta um bom estado geral, sem sintomas de vômitos e com episódios diarreicos esparsos, bem como em alguns casos de fluidoterapia de manutenção.

Solução de lactato de Ringer de sódio. Esta solução apresenta na composição (sódio, cloro, potássio e substância alcalinizante) a maioria dos elementos em déficit que os pacientes com diarreia podem apresentar. Em casos mais graves, como nos processos diarreicos agudos de etiologia viral (parvovirose, no cão; panleucopenia, no gato), além da suplementação dos elementos anteriormente citados, recomenda-se, também, a administração de glicose (em concentração de 5%) e o uso de antibióticos e corticosteroides, principalmente nos casos de choque séptico. Ainda, em casos mais graves, recomenda-se a suplementação intravenosa de bicarbonato e de potássio (Quadro 61.7).

Solução fisiológica (NaCl 0,9%) e solução de Ringer. Estas soluções podem eventualmente ser utilizadas, mas é essencial a adição de outros elementos (tais como potássio, glicose, bicarbonato...) de acordo com o déficit do paciente. Deve-se evitar a adição de bicarbonato na solução de Ringer devido à presença de cálcio, que pode ocasionar a formação de precipitado.

As informações relativas à composição dos fluidos, vias e velocidade de administração, bem como o cálculo do volume de reposição hídrica e de manutenção, já foram apresentadas anteriormente e também são apresentadas nos Quadros 61.7 e 61.8. Nos casos de episódios diarreicos agudos acompanhados de perda de grande volume fecal, sem aparente alteração da elasticidade da pele, recomenda-se a administração de fluido pela via intravenosa.

Recomendações gerais. Durante a fluidoterapia contínua, os animais devem ser monitorados diariamente, se possível avaliando-se hematócrito, proteínas totais séricas e peso corpóreo.

Indicações de fluidos nos casos de diarreia e vômito

Os animais que apresentam concomitantemente vômito e diarreia podem apresentar alterações mistas em relação ao equilíbrio acidobásico e, geralmente, observa-se, também, a presença de hipopotassemia e hipocloremia. Para a correção adequada do déficit dos elementos, a avaliação laboratorial é fundamental.

QUADRO 61.7 Quantidade (mEq de KCl) a ser suplementada no fluido, para administração intravenosa, de acordo com a concentração sérica (cães e gatos).

Potássio sérico observado (mEq/ℓ)	mEq KCl a ser adicionado em 250 mℓ de fluido	Máxima velocidade de infusão de fluido (mℓ/kg/hora)
< 2	20	6
2,1 a 2,5	15	8
2,6 a 3	10	12
3,1 a 3,5	7	16

Valor de referência de potássio sérico: 3,9 a 5,2 mEq/ℓ (cães); 4 a 4,5 mEq/ℓ (gatos). Fonte: Chew e DiBartola, 1986. Observação: a solução de cloreto de potássio a 19,1% (KCl 19,1%) corresponde a 1 mℓ da referida solução e equivale a 2,56 mEq/ℓ de potássio.

QUADRO 61.8 Volume (mℓ) de manutenção de fluido para cães e gatos durante o período de 24 horas.

Animais	Volume e velocidade
Cães de grande porte	10 a 20 mℓ/kg/dia
Cães de médio porte	10 a 20 mℓ/kg/dia
Cães de pequeno porte	13 a 20 mℓ/kg/dia
Gatos	13 a 20 mℓ/kg/dia

Observações: os volumes mencionados não se aplicam aos animais com insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal em fase oligúrica, pois cada caso merece atenção diferenciada.

Obstrução intestinal

Os principais processos associados à obstrução intestinal estão relacionados com presença de corpos estranhos, intussuscepção, vólvulo, neoplasia, lesão inflamatória transmural, aderências e constrições e alterações funcionais, como o íleo paralítico, observado em casos de parvovirose, peritonite, hipopotassemia e devido à ação de anticolinérgicos.

Nos processos prolongados de obstrução intestinal, localizada principalmente na região proximal, observa-se o aumento da secreção intestinal, e este acúmulo de líquido favorece ainda mais a manifestação de vômitos. Assim, os principais desequilíbrios eletrolíticos observados estão relacionados com hipopotassemia e hipocloremia. Quanto às alterações do equilíbrio acidobásico, tanto a alcalose quanto a acidose metabólica podem estar presentes.

Geralmente, os quadros de obstrução intestinal evoluem para lesão da parede do sistema gastrintestinal, que pode predispor a endotoxemia, peritonite e, consequentemente, ao choque séptico e, por sua vez, evolução para acidose metabólica.

Indicações de fluidos nos casos de obstrução intestinal

No início do processo de obstrução intestinal, a solução de **lactato de Ringer de sódio** pode ser recomendada. É importante ressaltar que a análise laboratorial dos eletrólitos e do equilíbrio acidobásico é fundamental para a correção adequada dos déficits, considerando-se que os processos de obstrução intestinal são acompanhados de distúrbios mistos, principalmente do equilíbrio acidobásico.

Recomenda-se, também, a utilização das **soluções de Ringer** ou de **NaCl 0,9%,** principalmente nos casos de alcalose metabólica, geralmente acompanhada de suplementação com cloreto de potássio (Quadro 61.7).

Afecções pancreáticas

Pancreatite aguda

A pancreatite aguda é um quadro mórbido relatado com mais frequência na espécie canina, sendo o agente etiológico geralmente indeterminado. Alguns relatos associam a pancreatite aguda com obesidade, dieta, hiperlipidemia e uso de fármacos como os corticosteroides. Independentemente da etiologia do processo, observam-se aumento da permeabilidade celular e lisossomal, lesão da célula acinar pancreática e, por fim, a autodigestão pancreática.

Os quadros de pancreatite aguda caracterizam-se pela presença de hipovolemia, associada a hipopotassemia e acidose metabólica. A hipovolemia, que ocorre como consequência da perda de líquido (vômitos, diarreia, sequestro de líquido intestinal e peritoneal) e da vasodilatação que se instala por ação das

substâncias vasoativas e da endotoxina, pode, por sua vez, ser a causa de perpetuação da lesão pancreática por diminuição da perfusão tecidual.

As alterações eletrolíticas observadas na pancreatite aguda são pouco frequentes; os distúrbios mais graves estão geralmente relacionados com hipopotassemia, hiponatremia e hipocloremia, principalmente nos casos associados a episódios de vômitos incoercíveis.

Com relação ao equilíbrio acidobásico, a acidose metabólica é o distúrbio mais frequentemente observado associado ao choque séptico, mas, eventualmente, a alcalose metabólica pode estar presente nos casos de perda de grande quantidade de suco gástrico.

Indicações de fluidos na pancreatite aguda

O fluido de escolha é a **solução de lactato de Ringer de sódio**, que fornece a reposição de sódio, cloro, potássio e de substância alcalinizante. Em algumas situações é necessária a administração de potássio, de acordo com o déficit (Quadro 61.7), e a suplementação de bicarbonato de sódio somente é indicada quando o pH sanguíneo for inferior a 7,1 a 7,2. Deve-se evitar a correção rápida da acidose metabólica, pois este processo diminui a disponibilidade de cálcio ionizado, favorecendo-se a manifestação clínica de hipocalcemia.

Em casos de confirmação laboratorial de alcalose metabólica, as soluções de **Ringer** ou de **NaCl 0,9%** podem ser administradas, acrescidas de cloreto de potássio, pois frequentemente os animais encontram-se com baixas concentrações de potássio sérico.

Algumas vezes, os animais podem apresentar hipoproteinemia e estes devem ser submetidos à transfusão de sangue ou plasma.

A administração parenteral de fluidos é de fundamental importância nos casos de pancreatite aguda, sendo preferencial a via intravenosa. Os animais que se apresentam em choque hipovolêmico devem receber o fluido em velocidade de 60 a 90 mℓ/kg/hora, durante a primeira hora; recomenda-se o monitoramento criterioso, pois existe a predisposição ao desenvolvimento de edema pulmonar.

Diabetes melito com cetoacidose

A cetoacidose diabética (CAD) caracteriza-se por ser uma emergência médica em que urge a necessidade de instituição rápida de terapia adequada. Esse processo ocorre quando da existência de deficiência absoluta ou relativa de insulina, associada a um excesso de hormônios hiperglicemiantes (catecolaminas, glucagon, cortisol e hormônios do crescimento).

Na deficiência de insulina, instala-se a lipólise, processo em que os triglicerídeos são cindidos em ácidos graxos livres e glicerol. O glicerol participa do processo de neoglicogênese e os ácidos graxos livres são oxidados, culminando na produção de cetoácidos. Assim, os animais em CAD apresentam acidose metabólica, cetonemia, além de desidratação, hiperglicemia e perda de eletrólitos.

O tratamento da CAD está focalizado em administração de insulina, hidratação, correção da acidose e do déficit de eletrólitos (potássio e fósforo), sendo que os procedimentos necessitam de terapia intensiva, ou seja, monitoramento frequente e assistido.

Indicações de fluidos na cetoacidose diabética

A fluidoterapia deve ser iniciada imediatamente no paciente em CAD, pois geralmente apresenta-se em grau avançado de desidratação (hipovolemia) e com diminuição de débito cardíaco. Assim, a expansão de volume intravascular é extremamente importante para se assegurar a perfusão tecidual, particularmente a melhora da perfusão renal que auxilia na eliminação dos cetoácidos, bem como a diminuição dos valores da glicemia e da osmolalidade, e abolir o estímulo contínuo da secreção de hormônios hiperglicemiantes. A escolha da composição ideal de fluido focaliza-se, principalmente, no fato de que os cães e gatos em cetoacidose diabética encontram-se em déficit total (corpóreo) de sódio e potássio; entretanto, a osmolalidade plasmática, na maioria das vezes, não se encontra alterada devido à presença de hiperglicemia. Assim, não se justifica a administração de fluido hipotônico. Portanto, preconiza-se a utilização da **solução fisiológica (0,9% NaCl)**, que auxilia não só na reposição do íon sódio, como também na correção da hipotensão e oligúria, por esta solução permanecer em volume e período maior no meio intravascular.

Recomenda-se, ainda, durante a fluidoterapia, a suplementação de **potássio** de acordo com o déficit observado (Quadro 61.6) ou, se não possível, administrar a dose segura e empírica (30 a 40 mEq/ℓ), com a finalidade de se evitar o desenvolvimento de hipopotassemia durante a terapia com a insulina.

A correção da acidose metabólica com bicarbonato de sódio consiste em ponto controverso nos pacientes com CAD. A acidemia *per se* causa depressão cardiopulmonar, agrava a hipotensão e a resistência à insulina, mas ainda não se justifica a utilização do bicarbonato de sódio. A correção rápida da acidose, por exemplo, com a administração de bicarbonato, pode ocasionar a acidose paradoxal no sistema nervoso central (sintomas neurológicos evidentes), diminuição da oxigenação tecidual e efeito rebote da alcalose, pois os corpos cetônicos são biotransformados em bicarbonato na presença de insulina. O β-hidroxibutirato e o acetoacetato são ânions metabolicamente utilizáveis, ou seja, 1 mEq de bicarbonato é gerado de cada 1 mEq de cetoácido metabolizável.

Recomenda-se a correção da acidose metabólica quando a concentração de bicarbonato plasmático for inferior a 11 mEq/ℓ e esta deve estar associada ao quadro clínico de apatia, depressão; cabe ressaltar que a correção da acidose deve ser muito lenta e monitorada e o bicarbonato nunca deve ser administrado como infusão rápida, recomendando-se a administração de somente parte do bicarbonato calculado no período de 6 h de infusão contínua, com acompanhamento clínico e laboratorial (hemogasometria e eletrólitos) e, após, nova avaliação do equilíbrio acidobásico e recálculo do déficit.

É importante ressaltar que a acidose metabólica pode ser corrigida, na maioria das vezes, somente com a administração de insulina e fluidoterapia.

Afecções hepáticas

O parênquima hepático é acometido por várias doenças que culminam em graves alterações do equilíbrio hídrico, eletrolítico e acidobásico. As principais alterações observadas em relação ao distúrbio eletrolítico relacionam-se ao déficit de potássio e à retenção de sódio. A hipopotassemia desenvolve-se devido às perdas gastrintestinais, à diminuição de ingestão e à perda renal em consequência do hiperaldosteronismo (ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona), devido à diminuição do metabolismo hepático.

No que se refere ao íon sódio, apesar de o balanço geral indicar a retenção de sódio no organismo devido à estimulação do sistema nervoso simpático, à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e à ação do hormônio ADH, observa-se, normalmente, normonatremia ou hiponatremia. A normonatremia é passível de ser detectada, pois os animais acometidos pela hepatopatia não apresentam alteração na relação sódio:água, pois ambos os elementos encontram-se retidos no organismo. A hiponatremia, por sua vez, parece ocorrer em consequência da expansão de volume intravascular, em consequência do comprometimento renal de excreção de água e da ingestão contínua de água.

Já no que se relaciona ao desequilíbrio acidobásico, a alcalose respiratória parece ser a alteração mais frequentemente relatada; entretanto, a alcalose e a acidose metabólicas, bem como os distúrbios mistos, podem acompanhar as afecções hepáticas.

Em seres humanos, descreve-se que o desenvolvimento da alcalose respiratória parece estar relacionada com hiperamonemia, fatores hormonais estimulando o centro respiratório, acidose intracelular do sistema nervoso central, hiponatremia, sepse etc. e a alcalose metabólica ao uso contínuo de diuréticos (furosemida), à hipopotassemia, ao hiperaldosteronismo e aos casos de episódios eméticos frequentes. A manifestação de acidose metabólica nos casos de hepatopatia acompanha, na maioria das vezes, a acidose láctica. Por ser atribuída ao fígado a função de remoção de ácido láctico, nos processos hepáticos em que ocorre a produção do referido ácido, a exemplo dos casos acompanhados de hipovolemia, sepse e alcalemia, existe a propensão ao acúmulo dessa substância.

Em cães e gatos, descreve-se também que outros fatores podem contribuir para o desenvolvimento de acidose metabólica nos casos de hepatopatia, como a presença de diarreia, desidratação e choque.

Indicações de fluidos nos casos de hepatopatia

Na **insuficiência hepática aguda**, recomenda-se a utilização da **solução de Ringer**, acrescida de 20 a 30

mEq KCl/ℓ, por via intravenosa. Já para os casos de **insuficiência hepática crônica**, devido à probabilidade de retenção de sódio, preconiza-se a **solução de 0,45% de NaCl**, ou ainda, a **solução de glicose 5%.** O monitoramento da concentração sérica de potássio deve ser frequente, principalmente nos casos crônicos, sendo a suplementação ideal baseada no cálculo do déficit (Quadro 61.7).

Geralmente, as soluções alcalinizantes (soluções de lactato de Ringer de sódio e de bicarbonato de sódio) não são recomendadas para os casos graves, principalmente quando da manifestação de encefalopatia hepática. Quando da necessidade de correção da acidose metabólica, indicam-se soluções que contenham bicarbonato, evitando-se o lactato, pois o fígado teria, ainda, que biotransformar o lactato em bicarbonato.

Recomenda-se, ainda, acrescentar glicose nas soluções (concentração final de 2,5 a 5%), tanto para os processos agudos como para os crônicos.

Afecções renais

Basicamente, a lesão do parênquima renal pode ocasionar a perda da capacidade do rim em reabsorver água (manutenção da água no organismo), como também em excretar os metabólitos tóxicos (diminuição da taxa de filtração glomerular), sendo que essas alterações são evidentes, para o caso do cão, quando aproximadamente cerca de 2/3 e 3/4 do parênquima renal apresenta-se comprometido (insuficiência renal), respectivamente. Para a espécie felina, a poliúria ou a perda da capacidade renal de concentração urinária ocorre após a diminuição da taxa de filtração glomerular, ou seja, quando da perda de 3/4 e 2/3 do parênquima renal, respectivamente.

A insuficiência renal aguda (IRA) caracteriza-se por apresentar perda repentina da função renal e, portanto, de evolução clínica aguda. Geralmente os animais apresentam vômitos, diarreia, prostração, alterações neurológicas, oligúria etc. decorrente do acúmulo de toxinas urêmicas que acompanham a deterioração rápida da função renal. Muitos dos casos de IRA evoluem para oligúria pois há lesão concomitante da maioria dos néfrons; entretanto, a fase não oligúrica, ou ainda poliúrica, pode estar presente. A indicação de fluidoterapia inicial é idêntica para qualquer caso de doença renal aguda, independente do agente etiológico. Caso seja possível, por se tratar de processo agudo, recomenda-se a elucidação da provável causa, para que se possa instituir outras medidas terapêuticas e assegurar ou evitar o desenvolvimento de mais lesões nos rins.

Alterações dos equilíbrios acidobásico e eletrolítico são também frequentes na IRA. Existe a tendência ao desenvolvimento de acidose metabólica, pois os rins perdem a capacidade de excretar os radicais ácidos (oriundos das toxinas urêmicas que deveriam ser excretadas pela taxa de filtração glomerular), como também de reabsorver o bicarbonato. Ainda, o comprometimento da taxa de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal acarretam o acúmulo de potássio sérico (hipercalcemia), favorecendo o aparecimento de distúrbios da condução elétrica da musculatura cardíaca. Já em relação à insuficiência renal crônica, atualmente denominada doença renal crônica (DRC), classificada em estágios, observa-se que de acordo com a fisiopatologia da DRC, a perda gradativa dos néfrons não ocasiona o aparecimento de sintomas clínicos evidentes, pois os mecanismos adaptativos são ativados gradativamente. Por se tratar de doença de evolução crônica, as manifestações clínicas observadas são discretas, sendo estas mais evidentes nos estágios mais avançados, tais como poliúria, acompanhada de polidipsia compensatória, perda gradativa de peso, e quadros mais graves tais como vômito, diarreia, desidratação, halitose e anemia.

Entre os cães, a perda da capacidade renal em conservar a água no organismo ocorre anteriormente ao comprometimento da excreção de metabólitos tóxicos; em relação à espécie felina, geralmente os animais que apresentam poliúria também já exibem diminuição da taxa de filtração glomerular (azotemia).

Nos casos de desidratação, a diminuição de volume no meio intravascular propicia a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona que, por sua vez, determina a perda urinária de potássio, favorecendo o aparecimento de hipopotassemia. Para a espécie felina é provável também a existência de déficit de potássio no meio intracelular, justificando-se a necessidade de suplementação desse íon, mesmo nos casos de normocalemia ou normopotassemia. A suplementação de potássio deve ser sempre monitorada.

Assim, a fluidoterapia na insuficiência renal apresenta como objetivo a correção dos déficits hídrico, eletrolítico e acidobásico, bem como a terapia de manutenção, que visa, além da reposição dos elementos, também auxiliar na manutenção hídrica e, assim, assegurar o fluxo da taxa de filtração glomerular.

Indicações de fluidos nos casos de afecções renais

Insuficiência renal aguda

A acidose metabólica é o distúrbio observado com frequência nos casos graves de insuficiência renal aguda. Preconiza-se, portanto, a utilização de fluidos que contenham substâncias alcalinizantes. Pode-se inicialmente administrar a **solução de lactato de Ringer de sódio** mas, na dependência da intensidade da acidose, será necessária a administração de bicarbonato (adicionar o bicarbonato **somente** em soluções isentas de cálcio – não utilizar as soluções de Ringer e de lactato de Ringer).

Os animais desidratados devem receber inicialmente volume de fluido calculado de acordo com o déficit hídrico (volume de reposição), com base nas variáveis anteriormente citadas, dentro do período de administração recomendado, e sempre submetido ao monitoramento contínuo, principalmente do sistema cardiovascular e fluxo urinário. Uma vez alcançada a hidratação, deve-se recalcular a dose de fluido, considerando-se as necessidades de manutenção e de perdas, que deve estar baseada de acordo com a existência ou não de poliúria ou oligúria, ou de perdas de líquido por episódios eméticos ou diarreia (Quadros 61.8 e 61.9). Ainda, é imprescindível monitorar não só pelo exame físico (peso corpóreo, elasticidade da pele, estado mental, frequência e qualidade do pulso, frequência e padrão respiratório, auscultação pulmonar, coloração de mucosas e perfil preenchimento capilar), mas também laboratorialmente (hematócrito, proteínas totais, eletrólitos, ureia e creatinina séricas, lactato sanguíneo e hemogasometria) e avaliar o balanço dos volumes da quantidade de fluido administrada e do volume urinário produzido para que se tenha informações mais fidedignas para o cálculo de volume de infusão.

QUADRO 61.9 Volume (mℓ) de manutenção de fluido para cães e gatos durante o período de 24 horas em quadros clínicos associados a perda de líquido/secreções.

Animais	Volume e velocidade
Cães de grande porte	30 a 40 mℓ/kg/dia
Cães de médio porte	40 a 50 mℓ/kg/dia
Cães de pequeno porte	50 a 60 mℓ/kg/dia
Gatos	50 a 60 mℓ/kg/dia

Observações: os volumes mencionados não se aplicam aos animais com insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal em fase oligúrica, pois cada caso merece atenção diferenciada.

É importante ressaltar que a oligúria no paciente com insuficiência renal deve ser estabelecida somente após a hidratação do animal e, assim, uma vez confirmado o baixo fluxo de volume urinário (oligúria < 1 mℓ/kg/hora), outras medidas terapêuticas devem ser tomadas para se assegurar a diurese, como a utilização de solução de glicose 25% (diuréticos osmóticos) e/ou de diurético potente de alça (furosemida), sempre sob avaliação e monitoramento contínuo.

Outros tipos de fluidos também podem ser utilizados no tratamento da insuficiência renal aguda, como a **solução fisiológica** e a **solução glicofisiológica**, acrescida de bicarbonato, quando necessário, sempre baseada na avaliação laboratorial.

A hiperpotassemia é achado relativamente frequente nos casos de IRA, principalmente quando da presença de oligúria e de acidose metabólica. Após a correção da acidose, observa-se a diminuição da concentração sérica de potássio, devido ao deslocamento do cátion para o meio intracelular. Eventualmente, em casos mais brandos, a simples correção da hiperpotassemia pode ocorrer após a fluidoterapia. A quantidade de potássio presente nas soluções de Ringer e de lactato de Ringer de sódio não é suficiente para desencadear a hiperpotassemia.

Doença renal crônica descompensada ou em crise urêmica

A poliúria é a manifestação clínica evidente na doença renal crônica (DRC) principalmente em cães, e quando a polidipsia compensatória que se instala não é suficiente para manutenção do volume hídrico corpóreo, os animais apresentam-se desidratados. Nessa condição, é de fundamental importância a reposição rápida do déficit, pois a desidratação prolongada compromete o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular, sendo esta um fator adicional de lesão renal de etiologia isquêmica.

A quantidade de fluido para reposição de volume, bem como a quantidade necessária para a manutenção do paciente, devem ser calculadas de acordo com as informações apresentadas anteriormente (Quadros 61.1, 61.2, 61.8 e 61.9). Nos casos de DRC, quando da necessidade de os animais serem submetidos a fluidoterapia por tempo prolongado, recomenda-se dar preferência para a via subcutânea. A via intravenosa deve ser preconizada, principalmente, quando da necessidade de reposição rápida de fluido, por exemplo, na descompensação da DRC, na crise urêmica, e de acordo com a avaliação clinicolaboratorial.

Atualmente, em contraste com os procedimentos do passado, a administração de fluido na DRC deve ser muito criteriosa, e não deve ter como objetivo apenas a diminuição dos valores séricos de ureia e creatinina, pois não há como aumentar a taxa de filtração glomerular pela fluidoterapia, uma vez que o número de néfrons é reduzido na DRC. A fluidoterapia na DRC tem como intuito evitar a desidratação, ou seja, evitar o desenvolvimento de azotemia pré-renal e, desta forma, não comprometer a hemodinâmica renal que poderá causar lesão adicional nos rins já com número reduzido de unidades funcionais (néfrons), no caso, de etiologia isquêmica. Assim, para aqueles animais que por algum motivo tenham ou possam ter a ingestão de água comprometida, ou cujo volume da poliúria seja grande, ou ainda, que haja perda importante de líquido por processos gastrentéricos, a administração subcutânea de fluido de manutenção poderá ser indicada. A frequência de administração estará de acordo com cada caso e com as características individuais, pois não há como padronizar a terapia para todos os estágios da DRC. A fluidoterapia na manutenção da DRC também tem como intuito repor déficits de eletrólitos ou base, mas a correção sempre deve ser norteada com o monitoramento de exames laboratoriais. Ainda, a administração frequente de fluido na DRC poderá causar hipernatremia, hiperpotassemia e hiper-hidratação que irá causar iatrogenicamente a hipertensão arterial sistêmica, além de ocasionar hipertensão e esclerose glomerular, portanto, contribuindo a perda de mais néfrons.

As soluções indicadas para a fluidoterapia dos pacientes com DRC são**: lactato de Ringer de sódio**, **Ringer**, **fisiológica** (0,9%NaCl), **glicofisiológica** e **glicose a 5%**. A escolha da composição da solução estará na dependência do quadro clínico que o animal apresenta. Para os animais em acidose metabólica preconiza-se a solução de lactato de Ringer de sódio, ou ainda, solução fisiológica ou glicofisiológica acrescida de bicarbonato; esta sempre por via intravenosa e com velocidade de administração controlada, conforme cálculo baseado no déficit de bicarbonato ou na dose empírica de 0,5 a 1 mEq/kg. Nos casos de administração de fluido por tempo prolongado, recomenda-se a diluição da solução de lactato de Ringer de sódio com a solução de glicose a 5% (proporção de 1:2), com o intuito de se evitar hipernatremia.

A administração intravenosa de potássio só é recomendada em casos graves, sempre após avaliação da concentração sérica do íon (Quadro 61.7). Para os cães e principalmente para os gatos, geralmente recomenda-se para a suplementação oral o glicinato de potássio (30 a 100 mg/gato/dia) ou citrato de potássio, sendo este de efeito mais alcalinizante e que requer monitoramento laboratorial.

É importante ressaltar que o tratamento da IRA e da DRC requer, também, outras medidas terapêuticas, voltadas para os inúmeros distúrbios orgânicos que as doenças acarretam.

Choque

Face à complexidade do tema, a fluidoterapia no estado de choque será abordada de forma sucinta neste capítulo. A definição clássica de choque consiste em:

> "Estado clínico resultante de inadequado suprimento de oxigênio tecidual e inabilidade do tecido em utilizar adequadamente o oxigênio, ou seja, insuficiência na microcirculação."

O choque instala-se em decorrência de inúmeras etiologias e geralmente são classificados em: hipovolêmico, hemorrágico, endotóxico, cardiogênico e neurogênico, ou de acordo com a presença ou a ausência de comprometimento dos mecanismos de controle circulatório. Assim, independentemente do agente

causal, o choque se caracteriza pela inadequada perfusão tecidual que acarreta hipoxia celular e acidose metabólica. A solução de escolha seria o lactato de Ringer de sódio e a correção da acidemia deve ser instituída quando o pH sanguíneo arterial for inferior a 7,1 a 7,2 com adição de bicarbonato de sódio. O lactato pode ser ineficaz nos casos de comprometimento hepático, que geralmente acompanha o quadro de choque, devido à dificuldade na conversão do lactato em bicarbonato.

Principalmente nos quadros de choque endotóxico, recomenda-se a suplementação de glicose e potássio, pois observa-se, com certa frequência, a presença de hipoglicemia e hipopotassemia. Já em relação aos choques hipovolêmico e hemorrágico, nota-se a tendência dos animais em apresentar normoglicemia/hiperglicemia, principalmente por estimulação simpática e, além da recomendação da solução cristaloide citada, principalmente no choque hemorrágico, recomenda-se a utilização de soluções hipertônicas à base de cloreto de sódio (NaCl 7,5%), com o intuito de assegurar a hemodinâmica.

Cabe lembrar sobre a utilização de coloides, indicados primariamente na reposição de volume intravascular. Coloides naturais podem ser encontrados no sangue total, produtos do plasma e concentrados de albumina e os coloides sintéticos seriam dextrana 70 e hidroxietilamido. Deve-se estar atento à frequência e ao volume de administração dos coloides, pois podem causar a diluição dos fatores de coagulação no plasma e predispor a distúrbios na coagulação.

Fluidoterapia nos animais com doença cardíaca

A afecção cardíaca/insuficiência cardíaca geralmente não requer a administração de fluidos. Entretanto, alguns pacientes desenvolvem processos mórbidos que necessitam da suplementação de fluido e eletrólitos, como desidratação, gastrenterite, insuficiência renal, hipopotassemia, intoxicação por digitálicos, hipotensão induzida por drogas, diurese intensa pelo uso de diuréticos, inadequada ingestão de água etc. Resumidamente, em decorrência da patogenia da insuficiência cárdica em fases avançadas, esse processo culmina na retenção de água e sódio por ativação do sistema nervoso simpático, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento da liberação de ADH e ativação do mecanismo da sede. Assim, deve-se indicar, de preferência, soluções cristaloides isentas de sódio (p. ex., a **solução de glicose a 5% ou solução de 0,45% NaCl em 2,5% de glicose**), mas o uso de outras composições de fluido contendo sódio é passível de ser indicado desde que haja monitoramento laboratorial de eletrólitos e do equilíbrio acidobásico. Durante a fluidoterapia prolongada, recomenda-se a avaliação periódica da concentração sérica de sódio, evitando-se os valores séricos inferiores a 130 mEq/ℓ. A velocidade de infusão venosa deve ser constantemente monitorada, dando-se preferência à administração subcutânea sempre que possível, mas de soluções isentas de glicose. Na dependência do quadro mórbido associado, alguns animais desenvolvem hipopotassemia, ou ainda acidose metabólica, que devem ser corrigidas adequadamente.

Recomendações gerais. Durante a fluidoterapia contínua, os animais devem ser monitorados diariamente, e nos pacientes em estado crítico, a avaliação ao longo do dia, se possível avaliando-se o hematócrito, as proteínas séricas e o peso corpóreo (o paciente desidratado que permanece com o mesmo peso continua com desidratação; já o ganho de peso em curto período denota retenção de líquido). Ainda, deve-se estar atento a hiper-hidratação, infecção bacteriana pelo uso inadequado do cateter ou agulha e administração de volume inadequado no subcutâneo. Também observar com mais atenção os felinos, que manifestam com mais facilidade e frequência a hiper-hidratação quando comparados aos cães, pelo surgimento de taquipneia, efusão pleural, ascite e edema subcutâneo.

Considerações gerais na fluidoterapia de cães e gatos

A seguir, são resumidos os principais aspectos relativos à fluidoterapia de cães e gatos.

Fórmulas para o cálculo de volume de fluido, para os animais das espécies canina e felina, para correção da desidratação

- Fórmula 1:

  Grau de desidratação (%) × peso (kg) × 10 = quantidade em **mililitros**
- Fórmula 2:

Grau de desidratação (decimal) × peso (kg) = quantidade em **litros**

Obs.: o volume de reposição de fluido calculado deve ser administrado durante o período de 6 a 8 h, seguido do volume de manutenção.

Vias de administração de fluidos

A escolha da via de administração está na dependência da afecção, da gravidade e da duração/evolução do quadro. Seguem algumas indicações:

- Indicações para a via intravenosa:
  - Perda **aguda** de fluido
  - Desidratação de moderada a grave (7 a 15%)
  - Prostração intensa
  - Durante os períodos pré e transanestésico
  - Choque
  - Locais de acesso para a via intravenosa: jugular, safena, cefálica e femoral
- **Indicações para a via subcutânea:**
  - Manutenção de fluidoterapia em doenças crônicas
  - Soluções que contenham concentração de K^+ até 30 a 35 mEq/ℓ (para concentrações maiores, utilizar a via intravenosa)
  - Volume total de fluido recomendado até **10 mℓ/kg**, e verificar a elasticidade da pele de cada raça/espécie
  - Pouca probabilidade de ocasionar hipervolemia
  - **Não** é recomendado nos casos de perda **aguda** de líquidos, desidratação grave, hipotermia, hipotensão etc.
  - **Somente** administrar fluido **isotônico**
  - Glicose 5% deve ser evitada
- **Indicações para a via intraóssea:**
  - Animais jovens, principalmente filhotes
  - Quando da existência de dificuldade de acesso venoso
  - Locais de acesso: tuberosidade da tíbia, fêmur (trocanter), asa do ílio, grande tubérculo do úmero
  - Necessidade, em alguns casos, de anestesia local (periósteo) – lidocaína
  - Possíveis efeitos indesejáveis – osteomielite, provável dor durante a administração do fluido.

Velocidade de infusão de fluidos

Em casos de perda aguda de fluido em grande quantidade:

- Proceder à correção do déficit hídrico o mais rápido possível
- Velocidade de administração para cães de **90 mℓ/kg/hora** e para os gatos de **40 a 55 mℓ/kg/hora**, principalmente nos casos de choque hipovolêmico iminente
- Monitoramento constante dos sistemas cardiovascular e renal
- Quando da infusão de volumes maiores, proceder ao monitoramento pela pressão venosa central.

Em casos de perda crônica de fluido:

- Velocidade de infusão lenta
- Reposição gradativa do fluido para facilitar os equilíbrios intra- e extracelular, evitando-se os efeitos colaterais (edema, perda de líquido e eletrólitos pela diurese.

Obs.: é importante ressaltar que o cálculo do volume de fluido é estimado e as vias de administração e velocidade de infusão foram apresentadas de forma genérica. Cada caso, portanto de forma individual, deve ser analisado e ressalta-se a necessidade de monitoramento contínuo (clínico e laboratorial).

Cálculo para administração de bicarbonato

Dose indicada de bicarbonato em casos **sem** a avaliação da hemogasometria, somente baseada em justificativa clínica:

Dose (de segurança): **0,5 a 1 mEq** por quilograma (kg) de peso vivo

Dose indicada de bicarbonato após avaliação da hemogasometria, considerar:

- Déficit de bicarbonato do paciente em mEq/ℓ ou mmol/ℓ. Obs: valores da concentração de bicarbonato normal ou esperado no sangue venoso é de **20 a 29 mEq/ℓ**
- Peso do paciente em **kg** (quilograma)
- Excesso de base (*base excess*) do paciente (mEq/ℓ).

O cálculo/a fórmula para obtenção da quantidade de bicarbonato (suplementação) necessária se expressa por:

Quantidade de HCO_3^- necessária (mEq) **=**0,5 × (peso corpóreo) × (HCO_3^- esperado – HCO_3^- do paciente)

Ou

Quantidade de HCO_3^- necessária (mEq) = 0,3 × (peso corpóreo) × (*base excess* do paciente)

A solução de bicarbonato de sódio a 8,4% corresponde a **1 mℓ da solução equivale a 1 mEq de bicarbonato**. Obs.: a solução de bicarbonato de sódio deve ser administrada diluída em solução de **glicose 5% em água destilada** ou em solução **fisiológica – NaCl 0,9%. Não utilizar** as soluções de Ringer e de lactato de Ringer de sódio, pois contêm cálcio na composição e formam precipitado com o bicarbonato**.** Recomenda-se, ainda:

- Monitorar frequentemente o paciente
- Administrar inicialmente 1/2 ou 2/3 da dose calculada; se possível, acompanhar com a hemogasometria
- Em caso de necessidade de infusão *in bolus*, a velocidade de infusão venosa deve ser a mais lenta possível.

Obs.: o bicarbonato de sódio não deve ser adicionado a soluções que contenham cálcio (glicinato de cálcio, Soluções de lactato de Ringer de sódio e Ringer), epinefrina, insulina regular, meperdina, isoproterenol, metoclopramida, penicilina G potássica, pentobarbital, tionembutal, complexo vitamínico B e C.

FLUIDOTERAPIA EM ANIMAIS RUMINANTES

A fluidoterapia em animais de produção é ao mesmo tempo desafiadora e gratificante. É uma modalidade terapêutica básica que conduz a resultados clínicos que nenhuma técnica cirúrgica sofisticada ou medicamento milagroso com elevado custo pode superar. Os seus princípios são relativamente simples, todavia, a utilização da fluidoterapia em bovinos é com frequência mais difícil que em pequenos animais e equinos devido a restrições financeiras, dificuldades na contenção dos pacientes e relutância que alguns clínicos demonstram em utilizá-la. A existência de diferenças entre neonatos e ruminantes adultos em termos fisiológicos, bem como de anormalidades frequentemente encontradas e soluções requeridas para corrigi-las, permitem discussões separadas sobre a aplicação da fluidoterapia nesses espécimes. Convém ressaltar, ainda, que muitas das pesquisas e da experiência clínica obtidas com uso desta terapia têm sido derivadas da espécie bovina, porém os mesmos princípios podem ser aplicados a outras espécies de animais ruminantes.

Como destacou-se anteriormente, as alterações na quantidade de água ou de eletrólitos, ou de ambos, refletem-se na função celular e definitivamente na homeostase do sistema orgânico. O corpo de um bezerro

sadio com 50 kg tem aproximadamente 35 ℓ de água, o que equivale a aproximadamente 70% do peso corporal. Destes 35 ℓ, cerca de 24 ℓ representam o LIC e 11 ℓ o LEC. Por outro lado, em um bovino adulto (500 kg), o conteúdo em água é de cerca de 66% do peso corporal, o que representa 330 ℓ, dos quais 220 ℓ estão no LIC e 110 ℓ no LEC. Em bovinos, como em outros animais, as perdas de fluidos ou não ingestão deles resultam em desidratação. Os indicadores clínicos da desidratação incluem: diminuição ou perda do turgor da pele, que em geral é proporcional à intensidade da desidratação, porém em adultos é um sintoma menos seguro que nos bezerros jovens; enoftalmia; ressecamento de mucosas da cavidade bucal; depressão ou apatia; em bezerros jovens, incapacidade de levantar e permanecer em estação bem como de sugar e deglutir. A intensidade da desidratação pode ser determinada com base nos sintomas citados, sendo estimada a partir destes a porcentagem de perda do peso corporal decorrente da desidratação, conforme mostra o Quadro 61.2. Assim, uma estimativa do volume de fluido em litros requerido para restaurar a hidratação normal pode ser calculada pelo produto entre: % de desidratação × peso corporal (kg) × 100. O grau de desidratação, nos casos de perdas agudas, poderia ser quantificado pelo monitoramento do peso corporal, todavia, esta possibilidade é rara, pois geralmente não se dispõe do peso pré-desidratação para essa avaliação. Determinações seriadas do hematócrito (volume globular) e da taxa de proteína total (PT) permitem aquilatar o estado relativo de desidratação, sendo mais precisos no auxílio do monitoramento da reidratação e na prevenção da super-hidratação. No entanto, o hematócrito é melhor indicador de alterações no volume de sangue circulante que a taxa de PT em espécimes bovinos.

Além da estimativa do volume de fluido para reidratar o animal é essencial a determinação de qual tipo de solução é necessária para o manejo bem-sucedido do paciente. Para tal finalidade deve-se conhecer o estado acidobásico e eletrolítico do mesmo, ou seja, valores hemogasométricos e do equilíbrio acidobásico (pH; pCO_2; HCO^-_3; CO_2 total [TCO_2] ou BE) e taxas dos principais íons (Na^+, K^+ e Cl^-).

A acidose metabólica resulta da perda de base pelo sistema digestório de bezerros e de ruminantes adultos com diarreia aguda intensa; esse desequilíbrio também pode ocorrer por aumento da utilização do bicarbonato em doenças com acidose láctica (metrite-mastite séptica ou lactoacidose ruminal). A alcalose metabólica ocorre em ruminantes seguindo a insuficiente reabsorção de ácido clorídrico gástrico no trato intestinal anterior em doenças como dilatação e torção do abomaso, ou estenose funcional pilórica. A alcalose também está associada à hipopotassemia e tem sido relacionada com a insuficiência renal aguda em bovinos adultos.

O cálculo das necessidades de bicarbonato em casos de acidose metabólica é baseado nas medidas do HCO^-_3 ou BE ou TCO_2 e no espaço de distribuição do bicarbonato conforme o peso corporal, aplicando-se as fórmulas descritas na parte geral do capítulo sobre princípios da fluidoterapia. Porém, devido ao fato de não se dispor frequentemente de retaguarda laboratorial para estas determinações, pode-se fazer uma estimativa do grau de acidose e do déficit de base. O princípio da estimativa é embasado no fato de que, quanto mais intensa a desidratação em bovinos com acidose metabólica (*i. e.*, diarreia, indigestão por carboidratos e mastite-metrite séptica), maior o déficit de bicarbonato. Considerando-se que o valor normal de bicarbonato é de cerca de 25 mEq/ℓ, o déficit de base pode ser estimado segundo o grau de desidratação em bovinos como se segue: 7%, 9% e 12% de desidratação teriam valores de HCO^-_3 estimados (mEq/ℓ), respectivamente, em 20, 15 e 10 mEq/ℓ, os quais, em relação ao valor normal, indicariam déficits de HCO^-_3 de 5, 10 e 15 mEq/ℓ. Esquema similar, com uso da determinação do BE (excesso/déficit de base), apresenta resultados de estimativa considerando desidratações de 6%, 8% e igual ou superior a 10%, com –BE (déficits de base) respectivamente de –5, –10 e –15 mEq/ℓ.

No caso de bezerros, deve-se ter cuidado no uso destes critérios estimativos, pois são relatados casos de acidose metabólica moderada a grave sem diarreia ou desidratação. Outro fato a ser considerado é que, nos casos de diarreia grave em bezerros, há influência da idade sobre o déficit básico, sendo este estimado entre 10 e 15 mEq/ℓ e de 15 a 20 mEq/ℓ, em animais, respectivamente, com idades menor e maior do que 1 semana de vida. Esses valores estimados podem ser aplicados às fórmulas mencionadas, ou então partindo-se do princípio de que as perdas de fluidos e eletrólitos ocorrem do LEC, que é o espaço fluídico passível de tratamento. Portanto, no segundo caso, se um bezerro com diarreia tem um déficit de HCO^-_3 estimado em 10 mEq/ℓ, isto significa que, para um neonato com 50 kg, que tem volume de LEC de 11 ℓ, são necessários 10 mEq/ℓ X 11 ℓ, ou seja, 110 mEq de bicarbonato para correção da acidose metabólica presente.

As análises laboratoriais dos eletrólitos do soro ou plasma têm muitas vezes valor limitado na avaliação das necessidades de reposição em bezerros diarreicos e se mal interpretados poderiam induzir uma terapia inapropriada. O plasma representa uma pequena parcela do total de água corporal e a concentração dos eletrólitos na amostra de sangue deve ser interpretada à luz de tal fato. Assim, se o Na^+ e o Cl^- estão dentro de limites normais ou se as taxas destes íons não podem ser determinadas, a estimativa da deficiência pode basear-se no grau de desidratação (%) e no fato de que o déficit total de Na^+ e Cl^- é equivalente aproximadamente ao percentual da desidratação. É importante considerar-se a etiopatogenia do processo e quais são os íons deficientes em consequência desta.

O sódio é o principal cátion do LEC, sendo seu aumento possível na ingestão excessiva, embora a causa deste seja em geral a restrição de água, que resulta em hipernatremia relativa. A sua diminuição pode ocorrer em diarreia crônica do bovino adulto, insuficiência renal aguda ou na deficiência de sal em vacas lactantes. As perdas ocorrem também nas diarreias agudas de bezerros.

A concentração de cloretos tende a ser inversamente relacionada à de bicarbonato. A hipocloremia é com frequência observada nas alcaloses metabólicas que ocorrem em bovinos com problemas de escoamento para o intestino, ou seja, com sequestro do conteúdo abomasal.

No caso do potássio, as dificuldades de interpretação de sua análise laboratorial são maiores. A maior parte do potássio corporal está no LIC. Muitos bezerros com diarreia grave, além de desidratados e com acidose, apresentam hiperpotassemia, que é atribuída ao estado acidótico e à reduzida depuração renal, ainda que exista um déficit no potássio total corporal. Entretanto, a elevação da taxa de K^+ no plasma contribui com a disfunção cardíaca e morte subsequente. A hipopotassemia tem sido relacionada com a fraqueza muscular e ocorre no ruminante adulto com anorexia, com diarreia persistente, ou com alcalose metabólica associada ao sequestro de conteúdo do abomaso.

A determinação da glicose no sangue pode ser realizada, sendo, todavia, um balanço energético negativo nem sempre facilmente quantificado, pois pode resultar de ingestão inadequada, má absorção-digestão, demanda metabólica aumentada devido à febre ou baixa temperatura ambiental. A hipoglicemia em bezerros é evidenciada por fraqueza, letargia, coma, convulsões e opistótono. Se o leite é suprimido por mais de 48 h, especialmente no clima frio, pode ocorrer sério déficit energético.

A via de administração da fluidoterapia é em geral determinada pela intensidade e gravidade da desidratação, além de se considerar o quanto exigirá de manuseio e contenção do paciente para sua aplicação. Em animais com desidratação moderada a intensa a via intravenosa deve ser inicialmente considerada, pois desta opção dependerá o sucesso ou falha do tratamento.

Em geral, desidratação de 8% é considerada a partir da qual a fluidoterapia oral será insuficiente ou impraticável para corrigir os desequilíbrios hidreletrolíticos. Bezerros com desidratação a partir dessa proporção ou maiores, se estiverem em acidose, apresentam depressão com diminuição ou ausência dos reflexos de sugação e deglutição, dificultando a ministração de fluidos pela via oral, sendo necessário reposição para reidratar pela via intravenosa. Em animais adultos deve-se considerar a possibilidade de administração de fluidos pela via intrarruminal por meio de sondas nasoesofágicas. Devido à grande capacidade de volume do rúmen, grandes quantidades de fluidos (25 a 40 ℓ) podem ser oferecidos oralmente mais de 1 vez/dia em bovinos adultos para auxiliar a reposição dos líquidos. Essa via, no entanto, deve ser evitada em bovinos adultos desidratados nos quais haja estase do conteúdo ruminal ou alteração do transporte ou da passagem de conteúdo digestivo pelo rúmen, omaso ou abomaso.

Devem-se considerar ainda os requerimentos de fluidos consequentes às perdas contínuas e para a manutenção; todavia é importante saber quanto do déficit de fluido estimado deve ser reposto imediatamente. Do ponto de vista prático e para poupar-se o tempo, em geral recomenda-se que aproximadamente metade do déficit estimado seja reposto em um tratamento inicial, e que o paciente seja reavaliado em 6 a 8 h ou na manhã seguinte. Nova estimativa das necessidades de fluidos e eletrólitos deve então ser feita. A maior dificuldade do clínico na instituição da fluidoterapia a campo está justamente na necessidade das seguidas reavaliações e administração de mais fluidos para a completa correção dos déficits existentes.

Tratamento de bezerros

A mais frequente indicação da fluidoterapia para bezerros é a diarreia neonatal. Independentemente do agente etiológico, as alterações metabólicas resultantes da diarreia em bezerros são similares. Em geral incluem: desidratação, acidose metabólica, anormalidades eletrolíticas (hiperpotassemia) e balanço energético negativo e/ou hipoglicemia.

A **desidratação** resulta da perda fecal de fluidos, que pode alcançar até 12% ou mais do peso corporal em 24 h. Estas perdas ocorrem por diminuição da absorção intestinal em casos de enterites virais (atrofia das vilosidades), salmonelose; ou por secreção aumentada, como nas infecções por *E. coli* enterotoxigênica. A **acidose** é um achado consistente em bezerros com diarreia, sendo um fator que contribui com a morte. A acidose metabólica resulta das perdas de bicarbonato nas fezes, produção aumentada de ácido láctico por glicólise anaeróbica nos tecidos com má perfusão de sangue, redução da excreção renal de íons hidrogênio e produção aumentada de ácidos orgânicos no cólon em diarreia por má absorção. Além de água e bicarbonato, são perdidos nas fezes o sódio, o cloreto e o potássio, o que resulta em déficit desses íons em todo o organismo. Apesar da diminuição do potássio total no organismo como um todo, desenvolve-se **hiperpotassemia**, que reflete uma tentativa de compensar a acidose, por mecanismo celular, caracterizado por entrada de H^+ para o LIC e saída de K^+ para o LEC.

Um outro importante fato que ocorre em bezerros com diarreia é o balanço energético negativo devido às diminuições da ingestão láctea, da digestão ou absorção de nutrientes, ou substituição do leite por soluções orais de reidratação com baixa energia. Assim, a **hipoglicemia** pode ocorrer e também contribuir para a morte dos neonatos afetados. Portanto, é recomendável a adição de glicose aos fluidos administrados pela via intravenosa, não somente para prevenir a hipoglicemia, mas também para ajudar a superar o fluxo de água e de eletrólitos para o lúmen intestinal. A glicose melhora a absorção de sódio do intestino quando dada oralmente e favorece o movimento de potássio para dentro das células quando ministrada por via intravenosa.

Inicialmente, a prioridade no tratamento do bezerro desidratado deve ser a restauração do volume do LEC. Na estimativa do volume de fluido necessitado pelo paciente, não se deve considerar apenas o déficit devido à desidratação, mas também os requerimentos para a manutenção e compensação das perdas contínuas. Um bezerro neonato necessita, para a manutenção diária, 50 a 100 mℓ/kg, enquanto as perdas contínuas podem variar de quantidades mínimas até um máximo de 4 ℓ em 24 h.

O segundo ponto a considerar é a correção da acidose. Tem sido sugerido que somente a restauração do volume do LEC pode permitir aos rins a eliminação de ácidos em quantidade suficiente para restaurar o equilíbrio acidobásico, todavia esse fato não tem sido observado na prática em bezerros com acidose moderada a intensa. Assim, neste último caso a acidose deve ser corrigida pela administração de bicarbonato de sódio ou dos chamados precursores de bicarbonato, que são sais de ácidos orgânicos fracos, como lactato, acetato, gliconato e citrato. Em bezerros já se comprovou a maior eficiência alcalinizante do bicarbonato, quando comparada ao lactato e ao acetato.

O uso de bicarbonato de sódio é mais econômico e a sua disponibilidade como agente alcalinizante é imediata; não deve ser usado em soluções contendo cálcio e a sua utilização deve ser cuidadosamente monitorada. Os agentes alcalinizantes alternativos oferecem vantagens e desvantagens. O lactato é provavelmente o mais utilizado em Medicina Veterinária, apesar de suas limitações. Para a sua biotransformação é necessário a integridade da função e perfusão hepática, além do fato de que o lactato endógeno (ácido láctico) pode reduzir a sua biotransformação e está acumulado durante a hipovolemia e o choque. Também deve ser ressaltado que só lactato é eficientemente metabolizado. O acetato tem a vantagem de ser transformado em tecidos periféricos; o citrato e o gliconato podem ser usados preferencialmente em soluções orais.

A taxa de administração intravenosa de agentes alcalinizantes, especialmente o bicarbonato de sódio, é controversa, pois a rápida administração deste em soluções hipertônicas pode causar efeitos colaterais sérios (hipernatremia e rápida alcalinização). Para evitarem-se estes efeitos indesejáveis recomenda-se o uso de solução isotônica de bicarbonato de sódio (1,3%) ou então, as hipertônicas diluídas em soluções fisiológica ou de glicose a 5%. A estimativa da quantidade total de bicarbonato de sódio a ser utilizada pode ser feita com o uso da avaliação hemogasométrica ou segundo o exame clínico, por meio da aplicação de fórmulas ou cálculos anteriormente abordados.

Por medida de segurança, para evitar-se a alcalinização excessiva, transformando a acidose em alcalose, recomenda-se a administração inicial de 1/3 a 1/2 da quantidade total calculada de bicarbonato, seguida, se possível, por reavaliação hemogasométrica ou clínica, para monitorar o efeito do tratamento, recalculando-se a quantidade ainda necessária, e dar seguimento à terapia.

A adição de glicose nas soluções reidratantes tem, no caso de soluções orais, a finalidade de melhorar a absorção de sódio no intestino delgado; uma vez absorvida ou injetada intravenosa, promover a liberação de insulina, o que melhora o movimento de potássio do LEC para o LIC, e ser fonte de energia. A importância da reposição de sódio e cloreto não deve ser negligenciada. Administração de potássio deveria seguir aquela de bicarbonato e glicose, o que melhoraria seu deslocamento do LEC para o LIC (na dose de 20 mEq/ℓ, que é considerada segura).

Se o grau de desidratação for inferior a 8%, em geral a reposição de fluido pode ser feita pela via oral. A fluidoterapia oral tem vantagens em comparação à intravenosa. O custo do tratamento e os cuidados do acompanhamento são menores e a segurança é maior. Vários estudos revelam que eletrólitos e glicose são absorvidos e aproveitados por bezerros com diarreia de origem diversa.

Poucos são os produtos comerciais para uso oral disponíveis no mercado para bezerros e a descrição de preparações caseiras e seu uso com sucesso para reidratar bezerros tem sido feita. Existem controvérsias sobre o uso de reidratação oral com suspensão do fornecimento de leite ao início do tratamento. Algumas pesquisas sugerem que esta prática não seja benéfica ao bezerro. Todavia, há concordância em que se o leite for retirado, deve ser reintroduzido na alimentação gradualmente após 24 h. Na atualidade, se tem recomendado o uso de leite diluído em igual volume com água, para manter-se aporte de substrato de energia ao neonato.

As características das soluções reidratantes orais (SRO) são variadas. Quase todas as formulações incluem: sódio, cloreto, potássio e glicose. Muitas contêm glicose, glicina, ou ambas, pois ajudam a absorção de sódio e da água. Algumas apresentam na composição agentes alcalinizantes como o acetato, gliconato e citrato, ou o próprio bicarbonato. Estão também presentes em algumas o cálcio, o magnésio e o fósforo.

As principais diferenças entre as formulações são relacionadas com: glicose, agentes alcalinizantes e osmolalidade total. As soluções reidratantes orais com alta energia atendem as necessidades de manutenção e reduzem a perda de peso, quando comparadas às de baixa energia. Soluções orais com bicarbonato determinam alcalinização do conteúdo do abomaso, o que parece favorecer a proliferação bacteriana e a passagem de patógenos ao intestino, além de interferir com a digestibilidade do leite.

Como soluções caseiras podem ser recomendadas as com concentrações equimolares de NaCl e glicose isotônica (4,5 g e 25 g, respectivamente) e de NaCl e glicose hipertônica (9,0 g e 50 g, respectivamente). Ainda, nas diarreias com discreta desidratação, além das SRO podem ser utilizadas substâncias protetoras de mucosa (caolim, pectina) e adsorventes (carvão vegetal) misturadas às soluções ou junto com o leite. O volume total estimado de fluido necessário deve ser parcelado e fornecido nas primeiras 24 h, com intervalos de 2 a 4 h entre parcelas.

O tratamento pela via intravenosa é necessário em situações em que a desidratação é mais intensa (≥ 8%) e o bezerro não é capaz de mamar adequadamente; recomendando-se que o volume estimado para reidratação seja ministrado por essa via. Em geral, após a reidratação do animal por via intravenosa (em período de 4 a 6 h), este demonstra capacidade de mamar e o volume estimado para manutenção/reposição de perdas contínuas pode ser fornecido pela via oral nas 18 a 20 h seguintes, com uso de soluções reidratantes orais em biberões (baldes com teteiras de borracha conectadas) ou em mamadeiras. A velocidade de administração pela via intravenosa é de 30 a 40 mℓ/kg/hora em bezerros, podendo chegar até 80 mℓ/kg/hora. Recomendam-se soluções com osmolalidade entre 300 e 450 mOsm/ℓ, contendo sódio e cloreto em concentrações próximas às do plasma (soluções fisiológicas ou de Ringer), às quais pode-se adicionar 10 a 20 mEq/ℓ de potássio (1 g de KCl = 14 mEq) e 10 a 50 g/ℓ de glicose. Como a acidose está presente deve-se usar solução isotônica de bicarbonato de sódio (1,3%) ou contendo precursores como o lactato/acetato (25 a 50 mmol/ℓ) em volume suficiente para corrigir o déficit básico estimado (lactato de Ringer e solução McSherry). Lembrar que o bicarbonato não deve ser misturado à solução contendo o cálcio.

As dificuldades para uso intravenoso de soluções cristaloides e coloidais relacionadas respectivamente à necessidade de grandes volumes e tempo gasto na aplicação, e ao custo elevado, têm motivado estudos com

uso de soluções hipertônicas, que têm como principal ação um efeito ressuscitador do paciente em choque hipovolêmico e desidratação intensa em bezerros. As recomendações se fazem em situações naturais e experimentais, para a utilização da solução salina hipertônica – SSH (solução entre 7,2 e 7,5% de cloreto de sódio com cerca de 2.400 mOsm/ℓ) em doses de 4 a 5 mℓ/kg p.c. ministradas em um período de 3 a 10 min. Esse tratamento deve ser complementado com o uso de solução eletrolítica isotônica ministrada por via oral, em dose de 60 mℓ/kg p.c. aplicada imediatamente após a SSH, e a cada 8 h por mais duas vezes.

Tratamento de bovinos adultos

O tamanho de bovinos maduros e a grande quantidade de fluido requerido para reidratá-los têm evitado que muitos médicos-veterinários usufruam a grande vantagem da fluidoterapia intravenosa para reidratação. Embora muitos dos princípios da fluidoterapia de ruminantes maduros sejam similares àqueles recomendados a bezerros e a animais de outras espécies, existem particularidades a considerar. Quando da avaliação do estado de hidratação, deve-se lembrar que o peso corporal e o preenchimento do rúmen podem ser evidências contraditórias, pois bovinos com acidose láctica ruminal podem não perder peso e parecer hígidos, porém boa parte da aparência deve-se à água acumulada no rúmen, que representa fluido transcelular do LEC, que está praticamente indisponível para o animal. Também, o pregueamento de pele e a enoftalmia devem ser avaliados em relação à condição corporal, pois animais emaciados podem ter olhos fundos e pele com persistência de pregueamento, independente do seu estado de hidratação.

O volume de fluidos requerido para a completa reidratação de uma vaca ou touro de grande porte é substancial e pode dissuadir os clínicos de usar este tipo de terapia. Deve ser lembrado, no entanto, que 10 a 20 ℓ de fluido administrados mesmo que rapidamente podem salvar a vida do animal, mesmo que o volume represente menos do que a metade do déficit total de líquidos. Com o uso de certa quantidade de fluido por via intravenosa, o volume intravascular pode ser restaurado, sendo o problema primário tratado por meios cirúrgicos ou médicos, podendo, por meio de soluções orais, repor-se o restante do déficit. Para reduzir o custo da administração intravenosa de fluidos, o clínico deve considerar sempre a formulação de suas próprias soluções.

Ao contrário dos neonatos, os ruminantes adultos não requerem em geral fluidos alcalinizantes quando estão desidratados. Umas poucas condições, como o choque, a acidose láctica ruminal, a diarreia intensa e o diabetes melito são associados com acidose. Insuficiência renal, fígado gordo-cetose e toxemia da prenhez também estão algumas vezes associados com acidose. Por outro lado, a dilatação com deslocamento e torção do abomaso, intussuscepção, dilatação com torção do ceco, são causas de moderada a intensa alcalose metabólica. Muitos bovinos com metrite, mastite, pneumonia e outras condições sépticas estão em alcalose ou com o equilíbrio acidobásico normal. Portanto, as soluções não alcalinizantes representam o fluido de escolha para a maioria dos ruminantes maduros desidratados.

Nos casos **de dilatação com deslocamento e torção do abomaso** ocorre desidratação aguda, depressão, anorexia e brusca redução da produção de leite. As fezes são raras e o rúmen com frequência está distendido por fluidos. Até o momento da cirurgia, a ajuda primária é dada ao se expandir o volume plasmático, restaurar o equilíbrio acidobásico e repor os déficits eletrolíticos. Devido ao bloqueio do esvaziamento do abomaso, a via oral é obviamente inapropriada. Acompanha geralmente a alcalose metabólica uma hipocloremia devido ao sequestro de cloretos no abomaso e rúmen. A alcalose e a anorexia determinam hipopotassemia em muitos bovinos afetados.

A solução a utilizar nestes casos deve repor o volume e os eletrólitos deficitários, não sendo combatida diretamente a alcalose metabólica. Para a correção da alcalose e da hipocloremia, o fluido de escolha é a solução salina isotônica (NaCl 0,9%), à qual recomenda-se a adição de cloreto de potássio e glicose. As indicações de quantidades dessas substâncias são variadas, apresentando-se algumas possibilidades: solução fisiológica em volume de cerca de 20 ℓ, adicionando-se, a cada litro, 2 a 3 g de KCl e 15 g de glicose, ou então, a utilização de 160 g de NaCl, 20 g de KCl e 10 g de $CaCl_2$, dissolvidos em água destilada em quantidade suficiente para 20 ℓ. Nesta última preparação, se houver presença de cetose, pode-se acrescentar 1 ℓ de solução de glicose a 50%. A aplicação dos fluidos deve ser feita pela via intravenosa, recomendando-se a utilização de cateter, calibre 10 a 14, na veia jugular, ou de calibre 16 a 18, na veia da orelha, para administração lenta. A velocidade de administração neste caso é determinada pelo potássio presente nas

soluções, o qual não deve ser aplicado em quantidade que exceda 0,5 mEq/kg/hora. Em bovinos com mais de 400 kg de peso corporal, a concentração não deve exceder os 200 mEq de potássio/hora, a fim de prevenir a cardiotoxicidade determinada por esse íon.

Após a cirurgia, são indicados fluidos similares aos indicados anteriormente para complementar a correção da desidratação e a reposição das necessidades de manutenção/perdas contínuas. Estes poderiam ser administrados por via oral/ruminal (por sonda nasoesofágica), obedecendo-se aos volumes estimados segundo as recomendações iniciais anteriormente descritas.

Uma outra condição possível de se tratar em bovinos adultos é a denominada **acidose láctica ruminal**. É uma enfermidade que pode afetar as várias espécies de animais ruminantes domésticos, tendo maior prevalência em criações semiextensivas e em confinamentos. A sua causa primária é a ingestão excessiva de alimentos ricos em carboidratos altamente digeríveis (amido, sacarose, lactose e glicose), da qual resultam modificações da microflora normal do rúmen e produção excessiva de ácido láctico nesse órgão, o qual, além de acidificar o seu conteúdo, pode determinar acidose metabólica sistêmica. Um outro efeito da lactoacidose ruminal é o osmótico, que determina a entrada de fluidos no rúmen, resultando na distensão do órgão e desidratação de grau variado, que pode causar a morte por choque hipovolêmico.

Nesta doença a terapia tem como objetivos básicos as correções da desidratação e da acidose metabólica. Para corrigir a acidose metabólica são recomendadas soluções alcalinizantes de bicarbonato de sódio (1,3%) ou de seus precursores, em particular a solução de Ringer com lactato. A estimativa da quantidade de bicarbonato de sódio necessária para o tratamento pode ser feita pela determinação hemogasométrica do déficit de base, por meio das taxas de HCO_3^- e do BE, ou então, pela estimativa clínica do déficit básico, com a aplicação das fórmulas anteriormente citadas. A partir desse cálculo, determina-se o volume de solução de bicarbonato de sódio (1,3%) necessário para corrigir a acidose, sendo recomendada sua aplicação por via intravenosa, com velocidade constante e lenta de 30 mℓ/minuto, para evitarem-se efeitos indesejáveis decorrentes desta terapia. Além do que, deve-se ministrar 1/3 a 1/2 da dose total calculada de HCO_3^- e reavaliar o animal para recalcular a dose ainda necessária ou não para correção da acidose. A utilização da solução de Ringer com lactato tem recomendação prática do uso de um volume de 6 ℓ para cada 100 kg de peso corporal, independente do grau de acidose, aplicada pela via intravenosa em velocidade semelhante à indicada para a solução de bicarbonato; todavia, com essa solução a correção da acidose é mais lenta. Adicionalmente, para auxiliar a hidratação, utiliza-se solução fisiológica, que pode ser ministrada por via oral/intrarruminal (por meio de sonda nasoesofágica) com volumes de 7 ℓ por dia, no primeiro e no segundo dia de tratamento. Além destas medidas, deve-se realizar a retirada de suco de rúmen alterado, por sonda ruminal, em volume máximo possível, substituindo-o através de transfusão de suco ruminal de animais sadios. Nos casos de acidose láctica ruminal grave, com pH do fluido do rúmen igual ou inferior a 4, apesar de bons resultados com uso das medidas mencionadas, pode em alguns casos ser necessária a ruminotomia para a retirada de todo conteúdo ruminal alterado, associada à transfusão de suco de rúmen de animais sadios com a colocação de feno como substrato para desenvolver flora normal, preencher o espaço ruminal e normalizar mais precocemente a função deste órgão.

Em todas as situações apresentadas é necessário o monitoramento da fluidoterapia para avaliação dos seus resultados, por meio do exame físico, com a verificação da atenuação e desaparecimento dos sintomas clínicos da desidratação e de outros desequilíbrios diagnosticados, e de exames laboratoriais, com a constatação do retorno dos parâmetros analisados ao intervalo fisiológico de variação.

BIBLIOGRAFIA

Autran De Morais, H. DiBartola, S.P. Advances in fluid, electrolytes, and acid-base disorders. *Veterinary clinics of North America. Small animal practice*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2003. vol. 38, number 3, 2003.

Becht, J.L. Fluid therapy in cattle. In: Anderson, N.V. *Veterinary gastroenterology*. 2. ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992. p. 129-133.

Belli, C.B.; Michima, L.E.S.; Latorre, S.M.; Fernandes, W.R. Solução concentrada de albumina equina na fluidoterapia em equinos com desidratação leve a moderada. *Arq Bras Méd Vet Zootec.*, v. 60, n. 1, p. 30-35, 2008.

Benesi, F.J. Diarreia infecciosa neonatal dos bezerros. In*: Simpósio Pfizer sobre doenças infecciosas e vacinas para bovinos.,* I., Guarulhos, SP. *Anais,* São Paulo: Laboratórios Pfizer; 1996. p. 15-24.

Chew, D.J.; DiBartola, S. *Manual of small animal nephrology and urology*. New York: Churchill Livingstone; 1986.

Davenport, H.W. *ABC da química acidobásica do sangue*. São Paulo: Atheneu; 1973. 127 p.

DiBartola, S.P*. Fluid therapy in small animal practice.* Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1992.

Feitosa, F.L.F.; Benesi, F.J.; Lourenço, M.L.G. Semiologia de animais recém-nascidos.. In: Feitosa, F.L.F. *Semiologia veterinária. A arte do diagnóstico.* 3. ed. São Paulo: Roca; 2014. p. 69-120.

Gross, D.R. Drogas que agem no equilíbrio hidroeletrolítico. In: Jones, L.M.; Booth, N.H.; Mcdonald, L.E. *Farmacologia e terapêutica em veterinária*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1983. p. 389-405.

Houpt, R. Água, eletrólitos e equilíbrio acidobásico. In: Swenson, M.J. Dukes. *Fisiologia dos animais domésticos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1988. p. 429-44.

Hunnt, E. Calf diarrhea *The veterinary clinics of North America – food animal practice,* Philadelphia, v. 1., n. 3, p. 445-659, 1995.

Jensen T.; Johnson A.; Knowles P.; Meyer R.; Rucinsky R.; Shafford H. 2013 AAHA/AAFP fluid therapy guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc*., v. 49, n. 3, p. 149-59, 2013.

Kirby, R.; Rudloff, E. Crystalloid and colloid fluid therapy. In: _____ Textbook of veterinary internal medicine. 6. ed. St Louis: Elsevier Saunders; 2005. p. 412-425.

Leal, M.L.R.; Benesi, F.J. *Comunicação pessoal*. 2005.

Leal, M.L.R.; Fialho, S.S.; Cirylo, F.C.; Bertagnon, H.G.; Ortolani, E.L.; Benesi, F.J. Intravenous hypertonic saline solution (7,5%) and oral electrolytes for the treatment of calves with non-infectious diarrhea and metabolic acidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 26, p. 1042-1050, 2012.

Nelson, R.W. Diabetes mellitus. In: ____ *Textbook of veterinary internal medicine*. 6. ed. St Louis: Elsevier Saunders; 2005. p. 1563-1591.

Radostits, O.M.; Blood, D.C.; Gay, C.C. Disturbances of body fluids, electrolytes and acid-base. In:____. *Veterinary medicine*. 8. ed. London: Baillière Tindall; 1994. p. 66-86.

Roussel, Jr., A.J. Fluid therapy, transfusion e shock therapy. In: Howard, J.L. *Current veterinary therapy.* 3. ed. *Food animal practice.* Philadelphia: W.B. Saunders; 1993. p. 1-8.

Roussel Jr., A.J.; Hjerpe, C.A. Fluid and electrolyte therapy/bovine herd vaccination programs. *The veterinary clinics of North America – food animal practice*, Philadelphia, v. 6, n. 1, 1990. 261 p.

Schaer, M. Fluid and electrolyte disorders. *The veterinary clinics of North America – small animal practice*, v. 19, n. 2, 1989.

Senior, D.F. Fluid therapy, electrolytes, and acid-base control. In: Ettinger & Feldman. *Textbook of veterinary internal medicine.* Philadelphia: W.B. Saunders; 1995. p. 294-312.

62

Nutrição Parenteral

Marcio Antonio Brunetto | Fabio Alves Teixeira

INTRODUÇÃO

A nutrição parenteral tem sido uma ferramenta importante na recuperação de pacientes em estado crítico. Frequentemente, animais debilitados estão incapacitados de se alimentar. Estudos demonstraram que seres humanos desnutridos apresentam taxas inferiores de recuperação no pós-cirúrgico, queda da função imune, maior tempo de hospitalização e aumento nos riscos de infecção e/ou mortalidade quando comparados com pacientes que apresentaram ingestão energética satisfatória ou receberam suporte nutricional enteral ou parenteral.

Em Medicina Veterinária, informações semelhantes são escassas. Ressalta-se que o primeiro estudo realizado nos Estados Unidos concluiu que o balanço energético positivo (consumo suficiente de calorias para suprir a necessidade mínima) foi alcançado em apenas 27% dos dias de internação totais. Pesquisa semelhante realizada no Brasil observou frequência de 64,1% de dias em balanço energético positivo para cães e gatos hospitalizados. Acrescenta-se, ainda, que foi observada correspondência entre balanço energético negativo e maior taxa de óbito. Assim, evidencia-se que o fornecimento adequado de calorias resulta em prognóstico mais favorável.

Segundo o Ministério da Saúde, a nutrição parenteral (NP) é definida como:

> "Solução ou emulsão, composta basicamente por carboidratos, aminoácidos, lipídios, vitaminas e minerais, estéril e apirogênica, acondicionada em recipiente de vidro ou plástico, destinada à administração intravenosa em pacientes desnutridos ou não, em regime hospitalar, ambulatorial ou domiciliar, com o propósito de promover a síntese ou manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas."

Apesar de ser excelente ferramenta nutricional, deve-se considerar que NP é um recurso terapêutico caro, necessitando de adequado monitoramento, que demanda tempo e cuidado por parte do corpo clínico; além disso, apresenta indicações clínicas limitadas.

TERMINOLOGIA

O termo **parenteral** indica a administração de substâncias de alguma maneira alheia ao sistema gastrintestinal. Especificamente, as soluções para NP podem ser administradas por infusão intravenosa, intraóssea ou intraperitoneal.

A NP pode ser classificada segundo as vias de administração ou pelo grau de provisão de nutrientes. A NP venosa pode ser administrada em veias centrais – **nutrição parenteral central** (NPC) – ou em veias periféricas – **nutrição parenteral periférica** (NPPe).

De acordo com a quantidade de nutrientes administrados, a NP pode ser caracterizada como **total** ou **parcial**, ou seja, a formulação pode ter sido elaborada para atender à necessidade energética e nutricional do

paciente em sua totalidade ou não. Assim, a **nutrição parenteral total** (NPT) é aquela que atende a totalidade de calorias, proteínas e micronutrientes necessários ao animal, e a **nutrição parenteral parcial** (NPPa) fornece apenas parte dessa necessidade. Em Medicina Veterinária comumente as soluções para NP não suprem totalmente a necessidade do paciente para todos os minerais e as vitaminas lipossolúveis, sendo, portanto, classificadas como NPPa. Para alguns autores, a classificação NPT não deveria existir em Medicina Veterinária, uma vez que dificilmente haverá a necessidade e a possibilidade de se fornecer a totalidade de todos os nutrientes, pois, diferente do que ocorre na Medicina Humana em que há relatos de pacientes dependentes da NPT por anos, na Medicina Veterinária o período em que o animal é mantido em infusão de NP é comparativamente curto, com médias de duração em cães e gatos de 3 (0,3 a 8,1 dias) a 3,9 dias.

Há cinco soluções básicas empregadas na NP: glicose, aminoácidos, lipídios, eletrólitos e compostos vitamínico-minerais. Atualmente, as soluções tanto para NPT como NPPa são obtidas por combinação dos macronutrientes (glicose, aminoácidos e lipídios) em uma única solução, com o acréscimo dos outros nutrientes. A essa solução combinada de macronutrientes alguns autores denominam de “solução 3 em 1”, a qual, para cães e gatos, é provavelmente a solução ideal a ser utilizada para NP tanto como NPC quanto NPPe, e pode ser ajustada para cada caso e de acordo com as necessidades do animal.

INDICAÇÕES

A NP tem como objetivo fornecer nutrientes e energia para suprir a totalidade ou parte das necessidades dos pacientes, a ponto de prevenir e tratar deficiências nutricionais, preservar a massa corporal magra, dar condições para que a maioria dos órgãos mantenha sua capacidade funcional, complementar a ingestão enteral principalmente em momentos iminentes de aumento das necessidades nutricionais do paciente.

Os candidatos ao recebimento da NP são aqueles que apresentam sistema gastrintestinal não funcional a ponto de se contraindicar o uso da via enteral. São pacientes com indicações especificas para o uso da NP: obstrução gastrintestinal, hipomotilidade gastrintestinal, período pós-operatório de determinados procedimentos cirúrgicos do sistema gastrintestinal, vômitos incoercíveis, anestesiados, em coma, inconscientes ou déficits neurológicos com reflexo de deglutição diminuído, má assimilação grave, ou insuficiente para suprir a totalidade da necessidade do paciente. Esta via pode ser empregada, também, como forma de suplementação da via enteral. Animais com quilotórax também são candidatos à administração de NP, já que os lipídios infundidos não se relacionam com o sistema linfático ou ducto torácico. Atualmente, a NP tem recebido grande atenção pela Medicina Veterinária, principalmente para aqueles pacientes que necessitam de cuidados intensivos.

Antes de se proceder à nutrição parenteral, é importante que o paciente esteja hidratado e com seu equilíbrio acidobásico estabelecido. Pacientes com alterações hidreletrolíticas e acidobásicas devem primeiro ser estabilizados, sob pena de desenvolverem distúrbios metabólicos graves durante o procedimento.

Além disso, é importante deixar claro que dentro do suporte nutricional intensivo, a nutrição enteral, seja espontaneamente ou por meio de sondas alimentares, deve ser sempre a primeira opção, já que estudos comprovaram sua superioridade em manter saúde intestinal, ganho de peso e recuperação dos pacientes.

Complicações no emprego da nutrição parenteral

Apesar dos reconhecidos benefícios da NP, muitas complicações podem ocorrer com a administração intravenosa de soluções hiperosmolares, principalmente de forma excessiva, podendo resultar em várias síndromes que colocam em risco a vida do paciente.

Novos relatos e estudos sobre a aplicação prática de NP na clínica de pequenos animais vêm sendo apresentadas, analisando, dentre outros aspectos, as complicações decorrentes desta técnica, as quais podem ser classificadas como mecânicas, metabólicas e sépticas.

As alterações mecânicas incluem tromboflebites, oclusão do cateter, desconexão ou mastigação do equipo, infiltração perivascular ou outro problema técnico associado à infusão. A flebite é a complicação mecânica primária, que usualmente ocorre dentro de 72 h após o início da infusão em 26 a 48% dos pacientes humanos. A tromboflebite venosa periférica (TVP) é uma complicação potencial na NPPe que pode resultar em inflamação da região de inserção do cateter, trombose venosa, extravasamento de solução e falha na infusão. O fator

desencadeante da TVP pode ser uma lesão no endotélio, causada pela inserção e/ou o movimento do cateter dentro da veia, o que leva a vasoconstrição, maior irritação endotelial e diminuição da diluição venosa da solução infundida. A liberação local de mediadores inflamatórios e vasoativos aumenta a resposta inflamatória, causando agregação plaquetária, o que pode acarretar trombose. O local de colocação do cateter também pode promover o aparecimento de TVP; assim, quando a extremidade do cateter é posicionada próximo à articulação, movimentos da extremidade do cateter permitem aumentar a lesão endotelial. Outro fator desencadeante de TVP é a osmolalidade; neste sentido, sabe-se que soluções infundidas que apresentem mais de 600 mOsm/ℓ são mais propensas a causar TVP do que aquelas com menor osmolalidade; entretanto, a taxa de osmolalidade (osmolalidade × taxa de infusão) pode ser fator mais importante. O uso de lipídios como fonte de energia permite diminuir a osmolalidade, mantendo a quantidade de calorias fornecida, e a solução lipídica parece ter algum efeito protetor sobre a parede endotelial.

Em relação às complicações metabólicas, entre as mais comuns está a hiperglicemia. Em Medicina Veterinária um levantamento mostra que a hiperglicemia inicial em 24% dos cães em terapia com NPC, e 32% deles desenvolveram hiperglicemia nas primeiras 24 h após o início da infusão. Em cães e gatos sob NPPa, a hiperglicemia correspondeu a 44% das complicações metabólicas e 26% de todas as complicações.

Outras alterações metabólicas citadas por diversos autores são hipertrigliceridemia; hipoglicemia; distúrbios eletrolíticos provocados ou piorados pela infusão de NP (hiper/hipopotassemia, hiper/hiponatremia, hiper/hipocloremia, hiper/hipofosfatemia, hiper/hipomagnesemia); hiperbilirrubinemia; hiperamonemia; síndrome da realimentação (incomum em animais de companhia, mas de difícil diagnóstico e manejo); aumento de ureia sérica e acidose metabólica. O risco para efeitos metabólicos adversos depende da composição da solução e duração da aplicação. Ao comparar cães e gatos, os felinos parecem ser mais suscetíveis a complicações metabólicas.

Há ainda a possibilidade de ocorrência de sepse durante a infusão de solução de NP. Infecções associadas ao cateter, causadas por migração bacteriana da superfície cutânea, são mais comuns e podem resultar em bacteriemia ou sepse, febres cíclicas e leucocitose, além da possibilidade de a infecção estar associada à contaminação da solução de NP infundida. Uma maneira de se concluir se a causa da sepse foi relacionada com a NP é por meio da realização de cultivo microbiológico da extremidade distal do cateter utilizado.

Estratégias para se reduzirem os riscos de ocorrência de complicações são: colocação asséptica do cateter; manejo asséptico do cateter e sistema de infusão; uso do colar elisabetano nos animais que tentem retirar/morder o sistema; troca de bandagens do cateter com frequência; inspeção minuciosa do local de entrada do cateter procurando detectar sinais de eritema, tumefação, dor, exsudação e mau posicionamento do cateter; lavagem regular do cateter com soluções anticoagulantes; uso de cateteres de menor diâmetro; uso de estimativa conservadora da necessidade energética do animal; acompanhamento e, se necessário, ajustar a velocidade de infusão, preferencialmente sempre por meio de bomba de infusão; monitoramento do paciente quanto aos níveis de eletrólitos e de glicose séricos, e alterações em exame físico. No Quadro 62.1 é apresentado um protocolo de monitoramento de pacientes submetidos à terapia com NP.

Nutrição parenteral central

A NPC é aquela em que a solução de nutrientes é administrada em veia central, de maior calibre. Devido à alta osmolalidade das soluções para NPT, estas são geralmente administradas através de veias centrais para prevenir principalmente a trombose em veia periférica. As desvantagens do uso da NPT por veia central incluem o custo; necessidade e dificuldade de inserção e manutenção de um cateter venoso central e o aumento do risco de infecção, trombo venoso central e distúrbios metabólicos.

Complicações no emprego da nutrição parenteral central

Em relação às complicações associadas com a inserção de cateter venoso em veia central, em Medicina Humana problemas como hematoma ou pneumotórax ocorreram em 3 a 12% dos pacientes. Por outro lado, em Medicina Veterinária, há estudos mostrando taxas entre 25 a 46% de complicações mecânicas, particularmente em falha de cateter.

QUADRO 62.1 Protocolo de monitoramento de paciente em nutrição parenteral.

Parâmetros	Frequência
Temperatura, pulso, frequência respiratória e cardíaca	A cada 6 a 12 h
Hidratação	A cada 6 a 12 h
Coloração das mucosas, tempo de preenchimento capilar	A cada 6 a 12 h
Peso corporal	A cada 24 h
Consumo de alimento (quanto permitido)	A cada 24 h
Hematócrito, contagem de plaquetas e lipemia	A cada 24 h
Glicemia	A cada 6 a 12 h
Ureia sérica	A cada 12 h (inicial)
Eletrólitos e fósforo séricos	A cada 24 h (inicial)
Hemograma completo	1 a 2 vezes/semana

Adaptado de Stein e Bartges, 2005.

Quanto às complicações metabólicas no uso da NPC, frequências relatadas na literatura variam de 6 a 78%. Em um estudo com cães, a hiperglicemia transiente foi a anormalidade mais comum, sendo ainda relatadas alterações acidobásicas e eletrolíticas, hipertrigliceridemia, aumento da concentração de ureia, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, aumento da atividade da fosfatase alcalina e intolerância à glicose. A respeito das complicações sépticas, maiores taxas de ocorrência são relatadas em animais que receberam a NPC (12,4 a 42%) quando comparada com a NPPe (1,25%). Essas complicações e o alto custo limitam bastante o uso da NPC na rotina clínica veterinária.

Nutrição parenteral periférica

A NPPe se relaciona à provisão de suporte nutricional parenteral através de veia periférica. Soluções usadas em NPPe são de menor osmolalidade do que as para NPC; assim, as soluções podem ser administradas em veia safena ou cefálica. Constam como as vantagens potenciais do uso da NPPe: facilidade da colocação do cateter, menor frequência de complicações metabólicas e menor necessidade de monitoramento intensivo quando comparada à NPC.

A desvantagem primária da NPPe é a limitação em prover calorias, já que a densidade energética da solução diminui conforme há queda na sua osmolalidade para prevenir a ocorrência de tromboflebites em veia periférica. Em seres humanos, a incidência de tromboflebites tem diminuído com o uso de cateteres de menor calibre e menos trombogênicos. Outro ponto que tem contribuído é a inclusão de emulsão lipídica na formulação, a qual parece ser venoprotetora, que além desta vantagem potencial, também facilita a administração de toda a necessidade energética do paciente, por ser mais concentrada em energia.

CARACTERÍSTICAS DAS SOLUÇÕES EMPREGADAS NA NUTRIÇÃO PARENTERAL

O suporte nutricional intensivo parenteral é importante ferramenta para conseguir fornecer nutrientes aos pacientes, mas apresenta indicação limitada àqueles que têm seu sistema gastrintestinal impossibilitado de receber alimentação. Essa prática colabora na recuperação dos pacientes e pode ser instituída com segurança em animais hospitalizados desde que bem monitorados e com todos os cuidados preventivos tomados. A seguir são apresentadas considerações a respeito das características desejáveis da NP, bem como das substâncias

que as contêm.

Osmolalidade das soluções

As recomendações para a máxima osmolalidade de soluções para NPPe variam de 550 a 840 mOsm/ℓ, enquanto para NPC podem ser maiores que 1.400 mOsm/ℓ. Em seres humanos as soluções para nutrição parenteral variam de 600 a 1.250 mOsm/ℓ e são administradas perifericamente por períodos curtos (três dias).

Um estudo sobre nutrição parenteral periférica, os autores utilizaram a osmolalidade de 840 mOsm/ℓ, administrada tanto 24 como 12 h por dia, resultando em tromboflebite apenas nos animais que receberam a solução por maior tempo diário. Portanto, pode-se concluir que o tempo de administração está também diretamente relacionada ao aparecimento de tromboflebite.

Aminoácidos

O provimento com fontes proteicas para o metabolismo do animal auxilia a preservação da musculatura do paciente e fornece aminoácidos essenciais para a resposta imunológica, síntese de proteínas de fase aguda e reparação tecidual. A ingestão insuficiente e prolongada de proteínas tem sido associada a redução de albumina sérica, alterações da resposta imune e cicatrização, aumentado risco de deiscência, fadiga muscular, alterações respiratórias, promoção do catabolismo em pacientes enfermos, com consumo da musculatura esquelética para gliconeogênese. Vale lembrar que os músculos respiratórios (diafragma e intercostais) e parênquima de órgãos importantes também podem ser catabolizados para produção de energia. Pacientes humanos sem doenças pulmonares apresentaram 34% de redução da força muscular respiratória, 41% de diminuição da ventilação voluntária máxima e capacidade vital 63% menor quando comparados com indivíduos alimentados. Não há dados semelhantes disponíveis para animais, entretanto, é logico concluir que estes pacientes também sofrem com menor função respiratória como resultado de uma inadequada ingestão calórica e proteica. Assim, todo paciente deve receber uma fonte de aminoácidos que inclua tanto os essenciais como não essenciais.

As necessidades de aminoácidos essenciais e nitrogênio em NP são fornecidas por soluções de aminoácidos. A maior parte dessas soluções de aminoácidos para NP apresenta todos os aminoácidos essenciais para cães e gatos, exceto a taurina, que é encontrada apenas em alguns produtos especiais disponíveis no mercado. Algumas formulações, no entanto, não apresentam arginina, devendo ser sempre observada a ausência ou não deste aminoácido antes de sua utilização. De qualquer forma, o que se busca para cães e gatos é a presença dos aminoácidos essenciais arginina, histidina, lisina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano e valina. As soluções de aminoácidos estão disponíveis em concentrações que variam de 3,5 a 10% e com osmolalildades que variam de 750 a 1.200 mOsm/ℓ, todas classificadas como hiperosmolares.

Alguns estudos demonstraram que soluções de aminoácidos resultam em balanço nitrogenado mais positivo (ou menos negativo) do que o uso isolado de solução de glicose. Em contrapartida, deve-se considerar que ingestão excessiva de proteína requer energia extra para eliminar do organismo o excesso de nitrogênio que pode ou não ser adequadamente metabolizado pelo fígado ou rim.

As proteínas podem ser deletérias quando infundidas por via intravenosa sob altas taxas. O vômito pode ocorrer como consequência da infusão de hidrolisados proteicos, atribuído à presença do ácido glutâmico. Vários aminoácidos acidíferos, como glutamato, aspartato ou ácido cisteico, presentes em soluções parenterais, têm sido apontados como causadores de neurotoxicidade. Outros efeitos incluem acidose metabólica, hipercalciúria, hiperamonemia e disfunção hepática, azotemia e colestase.

Como os aminoácidos administrados por via parenteral são totalmente biodisponíveis, a necessidade proteica em NP é diferente daquela estabelecida para ingestão oral. A quantidade mínima para NP de um cão saudável seria de 3 g de aminoácidos/100 kcal de necessidade energética. Entretanto, a necessidade proteica de animais doentes é diferente dos saudáveis devido ao estado hipercatabólico causado pela elevação de corticosteroides endógenos, catecolaminas e citocinas inflamatórias. Assim sendo, aquela recomendação mínima aumenta para 4 a 5 gramas/100 kcal para cães e 5 a 6 g/100 kcal para gatos. Esses valores devem ser reduzidos em animais doentes renais crônicos ou com encefalopatia hepática e aumentados para aqueles com necessidades elevadas ou perdas importantes, como nos casos de enteropatia com perda de proteína ou

peritonite.

Glicose

As soluções de glicose variam entre 5 a 75% em concentração. As soluções a 50% fornecem aproximadamente 1,7 kcal/mℓ e são empregadas na NP como fonte de energia. A glicose intravenosa pode seguir diferentes vias metabólicas, sendo aquela de oxidação para atender as necessidades energéticas do organismo a mais desejável. Embora não existam dados precisos em cães e gatos, estudos em seres humanos mostram que a quantidade máxima de glicose que pode ser oxidada é de 5 mg/kg/min, com indícios de que taxas maiores que 6 a 7 mg/kg/min ultrapassem a via da glicólise e possam estimular a lipogênese, com consequente formação de esteatose, colestase, fluxo sanguíneo renal e muscular anormal; redução da condução nervosa; estimulação da glicólise anaeróbica e produção de ácido lático, o que aumenta a possibilidade de distúrbios metabólicos e glicosúria, com consequente diurese osmótica associada a depleção de potássio, fósforo e sódio. A hiperglicemia também pode resultar em alterações drásticas na função imune, particularmente nos monócitos ativados.

A síndrome de hiperglicemia hiperosmótica ocasionada após a administração de soluções de glicose já foi descrita em Medicina Humana e Veterinária. Quando grave, essa síndrome pode induzir o coma com fatalidade em mais de 45% dos casos. A hiperglicemia cria um gradiente osmótico entre os compartimentos extracelular e intracelular do cérebro, resultando em desidratação celular. A completa fisiopatologia dessa síndrome ainda não é bem entendida.

A otimização da quantidade de glicose metabolizada por via oxidativa, associada ao efetivo controle da concentração sanguínea deste açúcar, é fundamental para se alcançarem os resultados clínicos esperados. Teores recomendados de carboidrato em soluções para NP variam de 20 a 50% da energia metabolizável. Para evitar complicações relacionadas com a hiperglicemia, o recomendado é que a taxa de infusão não ultrapasse 4 mg/kg de peso corporal/minuto.

Lipídios

A infusão intravenosa de gordura somente pode ocorrer com fontes especiais de lipídio e sob quantidades e velocidade controlada. Emulsões lipídicas disponíveis para uso parenteral são compostas, em geral, por triglicerídeos contendo ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa ou mistura destes com ácidos graxos saturados de cadeia média. Seus principais ingredientes incluem óleos de soja e de açafrão, glicerina, ácidos graxos essenciais e gema de ovo como emulsificante fosfolipídico. Há no mercado emulsões comerciais em concentrações de 10 a 20% de lipídios. Estas são hiposmolares, o que as torna úteis para administração periférica.

A infusão de lipídios é utilizada em nutrição parenteral como fonte energética e de ácidos graxos essenciais e apresenta uma série de benefícios: mais calorias (2 kcal/mℓ em solução a 20%), menor osmolalidade quando comparada à glicose, prevenção da deficiência de ácidos graxos essenciais (na Medicina Humana a deficiência de ácidos graxos essenciais foi detectada em paciente após 10 dias sob suporte NP sem gordura), prevenção e reversão da infiltração gordurosa no fígado, minimização do estresse metabólico e respiratório, permite que ocorra a infusão periférica de nutrientes com diminuição da osmolalidade, quando comparada à solução de glicose. Em estudo com seres humanos, o uso de infusão de alta osmolalidade em veia periférica não aumentou a incidência de tromboflebite quando alta concentração de lipídios foi utilizada, o que permitiu a infusão da totalidade da necessidade nutricional do paciente.

A gordura é considerada a fonte energética preferencial para pacientes humanos doentes, em jejum ou lesionados e em animais sem ingestão alimentar por mais de três dias, o que faz com que soluções com altos teores de gorduras sejam as mais apropriadas. Mesmo quando são administrados em altas concentrações, os lipídios são bem tolerados por cães, enquanto a glicose induz à hiperglicemia, que pode resultar em alterações clínicas.

Esses lipídios, após infusão intravenosa, seguem via metabólica semelhante à dos quilomícrons resultantes da digestão e absorção da gordura ingerida por via oral. A etapa limitante é catabolizada pela lipoproteína lipase do endotélio vascular. Quando a taxa de administração excede a capacidade de *clearance*, a gordura acumula-

se no sangue e resulta em hipertrigliceridemia com a chamada síndrome do excesso de gordura. Nestas síndromes podem ser observados os seguintes sinais: febre, irritabilidade, letargia, vômito, náusea, taquicardia, taquipneia, dor abdominal e aumento da atividade das enzimas hepáticas. Também já foram descritas falhas renais, respiratórias e cardíacas; convulsão; hemorragia espontânea, anemia, distúrbios de coagulação e sangramento gastrintestinal.

Os ácidos graxos infundidos podem ainda ser incorporados às membranas celulares de células do sistema imunológico e, assim, podem alterar sua fluidez e funções. O perfil de ácidos graxos das emulsões lipídicas altera as funções de células imunoefetoras, provavelmente pela incorporação de ácidos graxos poli-insaturados na membrana celular, com modificação de suas características funcionais, estruturais e participação na síntese de eicosanoides. Atualmente, existe a tendência de se evitar o uso de emulsão lipídica parenteral com alta concentração de ácidos graxos poli-insaturados do tipo ômega-6, como as baseadas em óleo de soja, em pacientes imunocomprometidos ou em risco de imunossupressão. Tal procedimento se deve aos resultados obtidos experimentalmente em ratos e em estudos clínicos no homem, mostrando que os ácidos graxos poli-insaturados ômega-6 podem inibir certas funções de linfócitos, neutrófilos e macrófagos, prejudicar funções do sistema reticuloendotelial e diminuir a remoção plasmática de lipídios.

Ácidos graxos poli-insaturados ômega-6 podem ainda aumentar a intensidade da resposta inflamatória em determinadas condições clínicas, conforme verificado em pacientes com sepse em que, durante a oferta de emulsão lipídica com altos teores destes compostos, houve aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral alfa [TNF-α], interleucina [IL]-1β, IL-6 e IL-8). Estas alterações parecem não prejudicar a evolução de pacientes estáveis, mas poderiam agravar a condição de pacientes com comprometimento da resposta imunológica. Neste sentido, atualmente existe a preocupação em se ter disponível emulsão lipídica com efeito imunológico neutro ou com menor impacto nas respostas imune e inflamatória, o que se consegue com emulsões suplementadas com ácidos graxos poli-insaturados ômega-3.

A recomendação dos teores de lipídios para NP varia de 30 a 80% das calorias fornecidas, ou valores ainda maiores, de 60 a 90% das calorias não proteicas, relatados sem produção de efeitos adversos em animais. Prover de 80 a 100% das necessidades energéticas em repouso do cão ou gato sob a forma de emulsão lipídica a 20% tem apresentado sucesso clínico em atingir as necessidades calóricas do paciente sem consequências metabólicas negativas. Sugere-se que a taxa de infusão de lipídios para cães e gatos seja inferior a 2 g/kg/dia. Em situações de hipertrigliceridemia torna-se necessário maior redução nas doses desses compostos, ou mesmo evitar seu uso. Cães acometidos por pancreatite sem cursar com hipertrigliceridemia não necessitam de qualquer redução na quantidade de lipídios. Além do uso de emulsões lipídicas como nutrientes, há estudos que avaliam a infusão dessas emulsões lipídicas como terapia no manejo de uma série de toxicoses.

Vitaminas

As vitaminas hidrossolúveis são rapidamente perdidas durante a anorexia e o estado catabólico, tanto devido à sua alta taxa de *turnover*, bem como porque o organismo não estoca estes nutrientes. As vitaminas do complexo B são essenciais para diversas reações do metabolismo de glicose, gordura e proteína, sendo necessárias para que o metabolismo energético e das células vermelhas possa ocorrer eficientemente. A deficiência de vitaminas do complexo B, em especial de tiamina e riboflavina, é um dos fatores responsáveis pela ocorrência da síndrome da realimentação, um distúrbio metabólico potencialmente fatal que se desenvolve no paciente anorético quando realimentado. Além disso, deficiências de riboflavina, piridoxina e cianocobalamina estão fortemente associadas com imunossupressão, com importante comprometimento da capacidade de replicação de células imunes e síntese de anticorpos. Uma revisão completa dos efeitos das vitaminas hidrossolúveis foge ao objetivo deste capítulo, contudo não se deve desconsiderar sua importância para os pacientes em nutrição parenteral. Por serem de suplementação fácil e barata, todos os pacientes em anorexia deveriam receber vitaminas do complexo B adicionadas às soluções infundidas – NP ou fluidoterapia. A recomendação é de 1 mℓ da solução de vitaminas do complexo para cada 100 kcal de energia metabolizável necessitadas pelo animal. Como várias vitaminas do complexo B são destruídas pela luz, é recomendável proteger o recipiente que contém a solução de NP com papel alumínio ou outro material que impeça a incidência de luz.

Em relação às vitaminas A, D e E, pacientes hospitalizados raramente necessitam dessa suplementação

devido à sua lenta taxa de *turnover* e ao fato de que a maioria dos animais apresenta estoques hepáticos e lipídicos suficientes para manter suas necessidades metabólicas por semanas a meses. A administração dessas vitaminas deveria ser considerada naqueles casos com má nutrição prolongada, que apresentam perda de peso grave com pouco ou nenhum estoque de gordura.

Já para a vitamina K, algumas condições clínicas podem resultar em deficiência. Recomenda-se, de maneira geral, a administração desta vitamina, pela via subcutânea, na dose de 0,5 mg/kg uma vez por semana.

Eletrólitos

No *Capítulo 61* são expostos, em detalhes, os princípios e o emprego da fluidoterapia para as diversas situações de desequilíbrio eletrolítico; no presente capítulo são apresentadas as indicações de uso de eletrólitos somente relacionadas à NP.

As soluções para NP podem ser formuladas com ou sem a inclusão de eletrólitos, sendo sódio, cloro, magnésio, potássio e fósforo os mais comumente considerados. Além das vitaminas do complexo B, outros fatores envolvidos na síndrome da realimentação são fósforo, magnésio e potássio. Estes podem ter sua concentração plasmática diminuída por captação celular após a infusão de calorias. A glicose estimula a secreção de insulina que incita a mobilização para o meio intracelular desses íons, por exemplo, o fósforo, que tem seu uso aumentado na fosforilação intermediária da glicose.

Dentre as alterações eletrolíticas causadas ou pioradas pela infusão da nutrição parenteral, a hipopotassemia é frequentemente encontrada. A hipopotassemia raramente causa sintomas em cães e gatos, mas concentrações abaixo de 3 mMol/ℓ têm sido colocadas como causa de fraqueza muscular, poliúria e polidipsia. O Quadro 62.2 apresenta a recomendação para a infusão de potássio, considerando a suplementação de mEq de potássio de acordo com a potassemia do paciente, em função da necessidade hídrica do animal. O potássio pode ser suplementado sob a forma de cloreto e/ou fosfato de potássio que, aos pacientes com hiperpotassemia podem ser inicialmente omitidos e ajustes efetuados de acordo com a resposta do paciente.

QUADRO 62.2 Correção da potassemia em cães e gatos.

Potassemia(mEq de K^+/ℓ)	Reposição (mEq de K^+/ℓ)	Velocidade máxima de infusão (mℓ/kg/h)*
3,51 a 5	20	25
3,01 a 3,5	28	18
2,51 a 3	40	12
2 a 2,5	60	8
Menor que 2	80	6
Desconhecida	20	25

*Máximo 0,5 mEq de K^+/kg/hora.

Associada à hipopotassemia, pode também ocorrer a hipofosfatemia, a qual pode ser desencadeada pela administração muito rápida de calorias na forma de glicose, ocorrendo mais rapidamente em cães que passaram fome do que em animais normais. Como não há recomendação específica publicada para conteúdo de fosforo em NP de cães, o fosforo é considerado como proveniente dos fosfolipídios da emulsão lipídica e do fosfato de potássio utilizado. Para alguns autores, o tratamento parenteral profilático da hipofosfatemia pode ser conseguido mediante a adição de um quarto até a metade do teor de potássio suplementar, na forma de fosfato de potássio, e o restante como cloreto de potássio. Para os pacientes com hiperfosfatemia, o fosfato de potássio pode ser substituto pelo cloreto de potássio.

Em relação ao cloro e sódio, uma solução de manutenção contém em torno de 40 a 60 mEq/ℓ de sódio e por

volta de 70 mEq/ℓ de cloro. Essa é a quantidade que deve ser infundida no paciente que esteja com a correção hidreletrolítica adequada. Podem ser utilizadas como fonte de sódio as soluções de cloreto de sódio, desde 0,9 até 20%, de acordo com os cálculos de osmolalidade e a necessidade hídrica do paciente.

Quanto ao magnésio, como os alimentos comerciais apresentam esse mineral em altas quantidades, o risco de déficit de magnésio está relacionado aos animais hospitalizados, principalmente os que estão há vários dias em anorexia e/ou com excessiva perda renal ou gastrintestinal. Apesar de a administração de magnésio em cães e gatos não ter sido estudada suficientemente a ponto de se determinar a dose apropriada, sabe-se que a administração de sais de magnésio é bastante segura. A dose recomendada de magnésio a ser administrado por via intravenosa e de maneira lenta é de 0,3 a 0,5 mEq/kg/dia, sendo o sulfato ou o cloreto de magnésio as fontes utilizadas.

Considerando que os pacientes veterinários recebem NP por curto período e a baixa probabilidade de ocorrer deficiência nutricional, não há necessidade da inclusão de minerais-traço. Essa inclusão é considerada para pacientes malnutridos que estejam em NP por mais de 5 a 14 dias. Destes elementos, os mais comumente suplementados são zinco, cobre, manganês e cromo.

Energia

Diversas foram as maneiras relatadas de se estimar a quantidade de calorias infundida em nutrição parenteral em diferentes estudos, em que se questionou se a estimativa deveria se basear na necessidade energética em repouso ou em manutenção. Atualmente, a maioria dos autores aconselha iniciar o fornecimento de energia com base na necessidade energética em repouso (NER) do paciente e ajustá-la de acordo com sua evolução clínica. Teores de energia acima da necessidade energética em repouso (NER) são raramente necessários e, além disso, manter taxas conservadoras ajuda a diminuir a incidência de complicações metabólicas associadas à superalimentação, que é uma complicação comum em NP e pode contribuir para a ocorrência de colestase, lipidose hepática (gatos) e falhas respiratórias, portanto, deve ser evitada.

Foi proposto que o valor obtido para a NER deveria ser multiplicado por um fator de doença, de forma a se obter o gasto energético associado à doença específica. No entanto, com o emprego de calorimetria indireta, para determinar as necessidades metabólicas de pacientes veterinários em estado crítico, foi demonstrado que a utilização destes fatores é inadequada para grande número de condições, podendo resultar também em superalimentação. Assim, pelo fato de o excesso calórico estar associado à maior incidência de complicações na NP, a recomendação é que seja utilizada a NER, sem a utilização de fatores de doença, como estimativa do fornecimento de calorias aos pacientes que receberão nutrição parenteral.

Existem várias fórmulas para determinação da NER. A considerada mais adequada é **$NER = 70 \times PC^{0,75}$**, em que PC corresponde ao peso corporal em kg e $PC^{0,75}$ ao peso metabólico do paciente. Para animais com peso compreendido entre 3 e 25 kg, alternativamente pode-se aplicar a fórmula NER = 30 × peso corporal + 70.

Distribuição de energia não proteica

Após a determinação da necessidade energética do paciente, o próximo passo será a distribuição entre as possíveis fontes utilizadas na nutrição parenteral: glicose e lipídio.

Trabalhos científicos divergem em relação à avaliação do balanço nitrogenado quando o paciente recebe como fonte de energia unicamente solução de glicose. Para alguns autores, a administração de solução isotônica de glicose é benéfica para poupar proteína, enquanto a maioria acredita que essa solução isolada exerça efeito mínimo nesta atividade. Os efeitos negativos da administração isolada de glicose podem estar relacionados ao aumento na secreção de insulina que, por sua vez, diminui a utilização da gordura como fonte energética, aumentando o uso do aminoácido para obtenção de energia, o que resulta em balanço nitrogenado negativo. Além disso, muitos pacientes em estado crítico apresentam resistência insulínica periférica e o uso isolado da glicose como fonte energética pode resultar em hiperglicemia, glicosúria, poliúria, desidratação e acidose. Ademais, a glicose não é efetiva em limitar a lipólise e a mobilização de massa muscular em cães e gatos. Assim, o uso isolado de glicose como fonte de calorias não proteicas, apesar de barato, não é recomendável. Portanto, a mescla de glicose com lipídios no fornecimento de calorias não proteicas é preferível por diminuir estes efeitos colaterais. A solução torna-se mais eficiente na manutenção do balanço nitrogenado,

além de a solução de lipídios ser hiposmolar em relação ao plasma, permitindo baixar a osmolalidade final da mistura.

A distribuição ideal de calorias de origem não proteica no início da privação de alimento (animal hiporético há poucos dias) foi sugerida como sendo de 50 a 70% das calorias provenientes de carboidratos e 30 a 50% das calorias provenientes de lipídios para cães. Para gatos, recomenda-se que de 20 a 40% das calorias sejam provenientes de carboidratos e de 60 a 80% de lipídios. Após anorexia prolongada, a distribuição ideal torna-se a mesma para ambas as espécies, ou seja, não mais que 40% das calorias oriundas de carboidratos e ao menos 60% provindas de lipídios. Esta medida pode ser necessária em função da adaptação ao uso de combustíveis derivados de gorduras durante a anorexia.

PERÍODO DE INFUSÃO

Os distúrbios metabólicos são muito mais suscetíveis de ocorrerem em função da rápida velocidade de infusão do que em função da qualidade do fluido administrado. Assim, por questão de segurança, períodos longos de infusão, de 24 h por dia, com velocidades de infusão mais baixas são recomendados. Entretanto, alguns estudos mostram que períodos mais curtos como 10 a 12 h por dia são tolerados por cães e podem gerar menor frequência de complicações mecânicas como tromboflebites. Este procedimento pode resultar em maior preservação do acesso venoso e aumentar a praticabilidade da NP nas rotinas clínicas, dispensando a equipe médica ao longo da noite para acompanhamento da infusão. É importante ainda ressaltar que para animais dependentes da insulina que estejam apenas com a NP como suporte nutricional, períodos de infusão contínuos devem ser considerados a fim de se evitar hipoglicemia.

Em geral, a velocidade de infusão recomendada é de 4 a 6 mℓ/kg de peso corporal/hora de infusão. A aplicação de taxas de infusão mais rápidas para períodos curtos pode ser conseguida com o uso de formulações de NP com altas concentrações de lipídios que possam ser mais toleradas do que as que apresentam mais glicose. Altas taxas de infusão aumentam o risco de reações metabólicas adversas, especialmente pela glicose, enquanto o lipídio parece ser menos problemático em cães.

Para NPC existe a recomendação de se iniciarem os primeiros 30 a 60 minutos de infusão com velocidade mais lenta, assim como nos 30 a 60 últimos min, com o intuito de evitar a síndrome da realimentação e outros distúrbios metabólicos.

COMO FORMULAR A SOLUÇÃO

Há duas formas de se fornecer as soluções para NP. A primeira, e mais utilizada, é por meio de uma única solução contendo glicose, lipídio, proteína, eletrólitos e vitaminas, todos diluídos na necessidade hídrica do paciente. Uma segunda alternativa é composta por duas soluções: uma à base de glicose, lipídio e aminoácidos e a outra formada pelos eletrólitos, ambas diluídas na necessidade hídrica do paciente, dividida de maneira que a osmolalidade da solução se mantenha adequada.

Ter uma única solução facilita, já que passa a ser necessário apenas um acesso venoso no paciente, assim como o monitoramento torna-se mais simples. Entretanto, se houver alguma complicação, por exemplo, hiperpotassemia, toda a solução deverá ser descartada para que seja possível a correção. Assim, os dois métodos apresentam suas vantagens e desvantagens e devem ser avaliados em cada situação, mas em geral a maneira mais empregada é a de solução única com todos os nutrientes.

É importante ressaltar que não é obrigatório que as soluções estejam diluídas na necessidade hídrica do paciente, mas esta estratégia faz com que a osmolalidade final da solução seja diluída, ou seja, menor, o que torna a solução final melhor tolerada em vasos periféricos. O Quadro 62.3 apresenta as etapas que devem ser consideradas para a formulação da NP.

QUADRO 62.3 Passo a passo na formulação da solução para nutrição parenteral (NP).

Passos	Explicação	Exemplo – cão de 10 kg

A. Cálculo da NER	$NER = PC^{0,75} \times 70$	394 kcal/dia
B. Determinação do tipo de nutrição parenteral (NP) a ser utilizada	NPC × NPPa NPT × NPPe	NPPe
C. Determinação da quantidade de energia a ser fornecida	Quando é necessária a NPPa, não é a totalidade de nutriente que é infundida	Fornecimento de 50% da NER
D. Distribuição energética	Glicose × lipídio	40% como lipídio e 60% como glicose

Exemplo

Quantidade de glicose a 50% (1,7 kcal/mℓ):

394 × 50% × 60% = 118,2 kcal

118,2 ÷ 1,7 = 59,5 mℓ

Quantidade de emulsão lipídica a 20% (2 kcal/mℓ):

394 × 50% × 40% = 78,8 kcal

78,8 ÷ 2,0 = 39,4 mℓ

E. Determinação da necessidade proteica	De acordo com espécie e condição clínica	4 g/100 kcal
F. Determinação da quantidade de proteína a ser fornecida	Quando é necessária a NPPa, não é a totalidade de nutriente que é infundida	Fornecimento de 50%

Exemplo

Quantidade de solução de aminoácidos a 10% (0,4 kcal/mℓ):

394 × 4/100 × 50% = 7,88 g de aminoácidos por dia

7,88 ÷ 10% = 78,8 mℓ

G. Cálculo da necessidade hídrica do paciente (NH)	Diversas fórmulas. A mais utilizada NH = NER	394/dia
H. Determinação dos eletrólitos a serem considerados	Formulação de uma solução eletrolítica de manutenção de acordo com a NH e condição clínica do paciente	60 mEq de Na+/ℓ de NH 20 mEq de K^+/ℓ de NH 0,3 mEq/kg de PC Acréscimo de fósforo

Exemplo

Quantidade de NaCl 20% (3,4 mEq de Na+/mℓ):

394 mℓ × 60 ÷ 1.000 = 23,64 mEq de Na^+

23,64 ÷ 3,4 = 6,95 mℓ de NaCl a 20%

Quantidade de KCl 19,1% (2,56 mEq de K+/ml) e KPO4 (2,0 mEq de K+/mℓ)

(50% como KPO_4 e 50% como KCl):

394 mℓ × 20 ÷ 1.000 = 7,88 mEq de K^+

$7,88 \times 50\% \div 2,56 = 1,53$ mℓ de KCl a 19,1%

$7,88 \times 50\% \div 2 = 1,97$ mℓ de KPO_4 a 2 mEq/mℓ

Quantidade de MgSO4 50% (4,0 mEq de Mg2+/mℓ):

$10 \times 0,3 \div 4 = 0,75$ mℓde $MgSO_4$

I. Acréscimo de vitaminas do complexo B	1 mℓ/100 kcal	$394 \times 1 \div 100 = 3,94$ mℓ
J. Acréscimo de água de injeção	Diluição da osmolalidade e complementação da NH	Água = NH – todos os volumes

Água = NH – todos os volumes

Água = 394 – 59,5 – 39,4 – 78,8 – 6,95 – 1,53 – 1,97 – 0,75 – 3,94

Água = 201,16

K. Conferência: por fim deve-se conferir a osmolalidade da solução para se evitarem valores altos, principalmente em soluções para NPPe e, se necessário, corrigir a formulação.

NER: necessidade energética em repouso; NPC: nutrição parenteral central; NPPa: nutrição parenteral parcial; NPPe: nutrição parenteral periférica; PC: peso corpóreo (em kg).

PREPARO DA SOLUÇÃO

A solução final para NP pode ser preparada na própria clínica veterinária. Nesta situação, a mistura deve ser feita da forma mais asséptica possível, pois a solução apresenta-se como um meio de cultura para microrganismos. Recomenda-se seu preparo em capela de fluxo laminar, higienizada e desinfetada, com o cuidado de se usarem paramentos estéreis: luvas, gorro, máscara, avental e panos estéreis para forrar a região da capela durante todo o procedimento.

A ordem de inclusão de cada solução de nutrientes na mistura final é importante, uma vez que pode haver interações químicas entre os cátions, ânions e a emulsão lipídica e desestabilizar a solução final. Assim, a ordem de inclusão sugerida é: solução de glicose a 50%, solução de aminoácidos a 10%, água para injeção, sulfato de magnésio, cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de potássio, emulsão lipídica, solução de polivitaminas. É interessante colocar a solução de polivitaminas por último, pois além de ser fotossensível, a mudança de coloração da solução, do branco leitoso (característico da emulsão lipídica) para o amarelo (da solução polivitamínica), permite a observação de glóbulos de gorduras que possam ter se desestabilizado durante a manipulação da mistura final.

Uma segunda opção mais interessante é adquirir a solução pronta, embalada em bolsas para 24 h, em hospitais ou laboratórios especializados que manipulam a solução final de acordo com a fórmula solicitada pelo médico-veterinário. Nesta escolha, o volume de cada solução calculado deve ser prescrito com precisão. As vantagens incluem maior facilidade, menor custo potencial, maior garantia de assepsia e precisão da formulação.

BIBLIOGRAFIA

Allen JG, Head LR, Stemmer E. Similar growth rates of litter mate puppies maintained on oral protein with those on the same quantity of protein as daily intravenous plasma for 99 days as only protein source. *Ann Surg*. 1956;144(3):349-355. doi:10.1097/00000658-195609000-00005.

Bateman S. Distúrbios relacionados ao magnésio: déficit e excesso. In: DiBartola SP, ed. *Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais*. 3rd ed. Roca; 2007:198-216.

Brunetto MA, Gomes MOS, Andre MR, et al. Effects of nutritional support on hospital outcome in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit care*. 2010;20(2):224-31. doi:10.1111/j.1476-4431.2009.00507.x.

Brunetto MA, Oliveira M De, Gomes S, Oliveira LD De, Carciofi AC. Nutrição parenteral: princípios básicos de administração Parenteral nutrition: basic beginnings of administration. *Acta Sci Vet*. 2007;35(Supl 2):236-238.

Burkholder WJ. Metabolic rates and nutrient requirements of sick dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc*. 1995;206(5):614-8. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7503846. Accessed June 30, 2015.

Calder PC, Yaqoob P, Thies F, Wallace FA, Miles EA. Fatty acids and lymphocyte functions. *Br J Nutr*. 2007;87(S1):S31. doi:10.1079/BJN2001455.

Campos FG, Waitzberg DL, Habr-Gama A, et al. Impact of parenteral n-3 fatty acids on experimental acute colitis. *Br J Nutr*. 2007;87(S1):S83. doi:10.1079/BJN2001460.

Carciofi AC, Fraga VO, Brunetto MA. Ingestão calórica e alta hospitalar em cães e gatos. *Rev Educ Contin CRMV/SP*. 2003;6(1):16-27.

Carpentier YA, Simoens C, Siderova V, et al. Recent developments in lipid emulsions: relevance to intensive care. *Nutrition*. 1997;13(9 Suppl):73S-78S. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9290113. Accessed June 19, 2015.

Carter JM, Freedman AB. Total intravenous feeding in the dog. *J Am Vet Med Assoc*. 1977;171(1):71-6. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/407201. Accessed June 16, 2015.

Chan DL, Freeman LM, Labato M a, Rush JE. Retrospective evaluation of partial parenteral nutrition in dogs and cats. *J Vet Intern Med*. 2002;16(4):440-445.

Chan DL, Freeman LM. Nutrition in Critical Illness. *Vet Clin North Am – Small Anim Pract*. 2006;36:1225-1241. doi:10.1016/j.cvsm.2006.08.009.

Chan DL. Nutritional requirements of the critically ill patient. *Clin Tech Small Anim Pract*. 2004;19(1):1-5. doi:10.1053/S1096-2867(03)00079-3.

Chandler ML, Guilford WG, Payne-James J. Use of peripheral parenteral nutritional support in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc*. 2000;216(5):669-673. doi:10.2460/javma.2000.216.669.

Chandler ML, Payne-James JJ. Prospective evaluation of a peripherally administered three-in-one parenteral nutrition product in dogs. *J Small Anim Pract*. 2006;47(9):518-523. doi:10.1111/j.1748-5827.2006.00173.x.

Clore ERS, Freeman LM, Bedenice D, Tony Buffington CA, Anderson DE. Retrospective evaluation of parenteral nutrition in alpacas: 22 cases (2002-2008). *J Vet Intern Med*. 2011;25(3):598-604. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.0708.x.

Courten W, Sloane H. Experiments and Observations of the Effects of Several Sorts of Poisons upon Animals, etc. Made at Montpellier in the Years 1678 and 1679, by the Late William Courten Esq; Communicated by Dr. Hans Sloane, R. S. Secr. Translated from the Latin MS. *Philos Trans R Soc London*. 1710;27(325-336):485-500. doi:10.1098/rstl.1710.0054.

Crabb SE, Freeman LM, Chan DL, Labato MA. Retrospective evaluation of total parenteral nutrition in cats: 40 Cases (1991-2003). *J Vet Emerg Crit Care*. 2006;16(SUPPL. 1):3-5. doi:10.1111/j.1476-4431.2006.00130.x.

Cukier C, Waitzberg DL, Logullo AF, et al. Lipid and lipid-free total parenteral nutrition: differential effects on macrophage phagocytosis in rats. *Nutrition*. 1999;15(11-12):885-9. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10575666. Accessed June 19, 2015.

Delaney SJ, Fascetti AJ, Elliot DA. Nutricion canina en cuidados intensivos. In: Pibot P, BIorge V, Elliot DA, eds. *Enciclopedia de la nutrición clínica canina*.; 2006:455-476.

DiBartola SP, Morais HA. Distúrbios relacionados ao potássio: hipo e hipercalemia. In: DiBartola SP, ed. *Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais*. 3rd ed. Roca; 2007:87-116.

DiBartola SP, Willard MD. Distúrbios relacionados ao fósforo: hipo e hiperfosfatemia. In: DiBartola SP, ed. *Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais*. 3rd ed. Roca; 2007:184-197.

DiBartola SP. Introdução a fluidoterapia. In: Di|Bartola SP, ed. *Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais2*. 3rd ed. Roca; 2007:217-238.

Donoghue S, Kronfeld D. Feeding hospitalized dogs and cats. In: Wills J, Simpson KW, eds. *The Waltham book of clinical nutrition of dog and cat*. New York: Pergamon; 1994:25-37.

Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE. Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery*. 1968;64(1):134-142.

Freeman J, Goldmann DA, Smith NE, Sidebottom DG, Epstein MF, Platt R. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med*. 1990;323(5):301-8. doi:10.1056/NEJM199008023230504.

Freeman LM, Chan DL. Total parenteral nutrition. In: DiBartola SP, ed. *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice*. 3rd ed. Saunders Elsevier; 2006:584-601.

Gwaltney-Brant S, Meadows I. Use of Intravenous Lipid Emulsions for Treating Certain Poisoning Cases in Small Animals. *Vet Clin North Am – Small Anim Pract*. 2012;42(2):251-262. doi:10.1016/j.cvsm.2011.12.001.

Hayashi N, Tashiro T, Yamamori H, et al. Effects of intravenous omega-3 and omega-6 fat emulsion on cytokine production and delayed type hypersensitivity in burned rats receiving total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1998;22(6):363-7. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9829609. Accessed June 19, 2015.

Hill RC. Critical Care Nutrition. In: Wills J, Simpson KW, eds. *The Waltham book of clinical nutrition of dog and cat*. Oxford: Pergamon; 1994:39-61.

Izzo RS, Larcker S, Remis W, Mennear J, Woods E, Leissing N. The effects on beagles of long-term administration of 20% Travamulsion fat emulsion. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1984;8(2):160-8. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6538912. Accessed June 18, 2015.

Jensen GL, Mascioli EA, Seidner DL, et al. Parenteral infusion of long- and medium-chain triglycerides and reticuloendothelial system function in man. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1990;14(5):467-71. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2122019. Accessed June 19, 2015.

Johansen N, Kondrup J, Plum LM, et al. Effect of nutritional support on clinical outcome in patients at nutritional risk. *Clin Nutr*. 2004;23(4):539-50. doi:10.1016/j.clnu.2003.10.008.

Kinney JM. História da nutrição parenteral, com considerações em biologia clínica. In: Rombeau JL, Rolandelli RH, eds. *Nutrição clínica: nutrição parenteral*. 3rd ed. São Paulo: Roca; 2005:1-18.

Lotierzo PH, Waitzberg DL. Efeito das emulsões lipídicas sobre o sistema imunológico. *Rev Bras Nutr Clínica*. 1998;13:258-269.

Martín-Peña G, Culebras JM, De L-P, Barro-Ordovás JP, Catalá-Pizarro R, Ruíz-Galiana J. Effects of 2 lipid emulsions (LCT versus MCT/LCT) on the fatty acid composition of plasma phospholipid: a double-blind randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2002;26(1):30-41. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11833749. Accessed June 19, 2015.

Mayer K, Gokorsch S, Fegbeutel C, et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(10):1321-8. doi:10.1164/rccm.200207-674OC.

Moens NM, Remedios AM. Hyperosmolar hyperglycaemic syndrome in a dog resulting from parenteral nutrition overload. *J Small Anim Pract*. 1997;38(9):417-420.

Nordenström J, Jarstrand C, Wiernik A. Decreased chemotactic and random migration of leukocytes during Intralipid infusion. *Am J Clin Nutr*. 1979;32(12):2416-22. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/116537. Accessed June 19, 2015.

O'Toole E, Miller CW, Wilson BA, Mathews KA, Davis C, Sears W. Comparison of the standard predictive equation for calculation of resting energy expenditure with indirect calorimetry in hospitalized and healthy dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2004;225(1):58-64. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15239474. Accessed June 30, 2015.

Perea SC. Parenteral nutrition. In: *Applied Veterinary Clinical Nutrition*. 1st ed. Wiley-Blackwell; 2012:353-373.

Queau Y, Larsen JA, Kass PH, Glucksman GS, Fascetti AJ. Factors associated with adverse outcomes during parenteral nutrition administration in dogs and cats. *J Vet Intern Med*. 2011;25(3):446-452. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.0714.x.

Remillard RL, Saker K. Parenteral assisted feeding. In: Hand, M.S., Thatcher CD, Remillard RL, Roudebush P, Novotny BJ ed. *Small Animal Clinical Nutritional*. 5th ed. Kansas: Mark Morris Institute; 2010:477-498.

Remillard RL. Nutritional support in critical care patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2002;32(5):1145-64, viii. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12380170. Accessed September 11, 2014.

Remillard RL. Parenteral Nutrition Support in Rabbits and Ferrets. *J Exot Pet Med*. 2006;15(4):248-254. doi:10.1053/j.jepm.2006.09.003.

Rosmarin DK, Wardlaw GM, Mirtallo J. Hyperglycemia associated with high, continuous infusion rates of total parenteral nutrition dextrose. *Nutr Clin Pract*. 1996;11(4):151-6. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9070016. Accessed June 19, 2015.

Saker R., Remillard RL. Critical care nutrition and enteral-assisted feeding. In: Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL, Roudebush P, Novotny B., eds. *Small Animal Clinical Nutritional*.; 2010:439-476.

Secretaria de vigilancia sanitária. Portaria 272/MS/SNVS. 1998:definições 3.4.

Sedman PC, Ramsden CW, Brennan TG, Guillou PJ. Pharmacological concentrations of lipid emulsions inhibit interleukin-2-dependent lymphocyte responses in vitro. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1990;14(1):12-7. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2325241. Accessed June 19, 2015.

Sobrado J, Moldawer LL, Pomposelli JJ, et al. Lipid emulsions and re-ticuloendothelial system function in healthy and burned guinea pigs. *Am J Clin Nutr*. 1985;42(5):855-63. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3933324. Accessed

June 19, 2015.

Stein III HB, Bartges JW. Nutrição enteral e parenteral. In: Tams TR, ed. *Gastroenterologia de pequenos animais*. 2. ed. São Paulo: Roca; 2005:411-450.

Vinnars E, Wilmore D. History of parenteral nutrition. *J Parenter Enter Nutr*. 2003;27(3):225-231.

Waitzberg DL, Bellinati-Pires R, Salgado MM, et al. Effect of total parenteral nutrition with different lipid emulsions of human monocyte and neutrophil functions. *Nutrition*. 1997;13(2):128-32. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9106790. Accessed June 19, 2015.

Waitzberg DL, Lotierzo PH, Logullo AF, Torrinhas RSM, Pereira CCA, Meier R. Parenteral lipid emulsions and phagocytic systems. *Br J Nutr*. 2007;87(S1):S49. doi:10.1079/BJN2001456.

Waitzberg DL, Nogueira MA. Indicação, formulação e monitoração em nutrição parenteral central e periférica. In: Waitzberg DL, ed. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 4th ed. São Paulo: Atheneu; 2009:921-932.

Waitzberg DL, Yamaguchi N, Bellinatti Pires R, et al. Efeito de emulsoes lipidicas sobre mecanismos de defesa organica na agressao infecciosa. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ São Paulo*. 1992;47(5):215-22. Available at: http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=125179&indexSearch=ID. Accessed June 19, 2015.

Wakshlag J, Schoeffler GL, Russell DS, Peters-Mo RS, Toulza O. Extravasation injury associated with parenteral nutrition in a cat with presumptive gastrinomas. *J Vet Emerg Crit Care*. 2011;21(4):375-381. doi:10.1111/j.1476-4431.2011.00655.x.

Walton RS, Wingfield WE, Ogilvie GK, Fettman MJ, Matteson VL. Energy expenditure in 104 postoperative and traumatically injured dogs with indirect calorimetry. *J Vet Emerg Crit Care*. 1996;6(2):71-79. doi:10.1111/j.1476-4431.1996.tb00035.x.

Whipple GH. Hemoglobin and plasma proteins: their production, utilization and interrelation. *Am J Med Sci*. 1942;203(4):477-489. doi:10.1097/00000441-194204000-00003.

Zentek J, Stephan I, Kramer S, et al. Response of dogs to short-term infusions of Carbohydrate- or lipid-based parenteral nutrition. *J Vet Med Ser A Physiol Pathol Clin Med*. 2003;50(6):313-321. doi:10.1046/j.1439-0442.2003.00541.x.

63

Interações Medicamentosas

Cristina de Oliveira Massoco Salles Gomes

INTRODUÇÃO

Define-se interação medicamentosa como a interferência recíproca de um medicamento no outro ou de um nutriente ou de algum agente químico do ambiente na ação do medicamento.

Existem interações desejáveis ou benéficas e aquelas que podem causar reações adversas graves e/ou diminuição da eficácia do medicamento. Em geral, as interações desejáveis são quando um medicamento prolonga o efeito do outro, produzindo um efeito benéfico, ou quando este medicamento é usado como um antídoto nos casos de intoxicação por outras substâncias químicas. Neste capítulo será dada ênfase nas interações indesejáveis de medicamentos, que são aquelas nas quais os riscos de reações adversas, bem como a diminuição da eficácia podem ocorrer na prática médico-veterinária.

A interação medicamentosa se reveste de maior importância em Medicina Veterinária quando ainda se consideram as diferenças anatomofisiológicas entre as diversas espécies animais, e conhecer a segurança e a eficácia do uso de medicamentos é imprescindível para a prática clínica, em especial, no tratamento de animais seriamente doentes ou idosos. Além disso, o crescente número de estabelecimentos veterinários especializados em medicina intensiva, os quais frequentemente empregam como estratégia terapêutica o uso concomitante de vários medicamentos, faz com que haja a necessidade de o profissional médico-veterinário estar apto ao uso desta prática.

Diferentemente do observado na Medicina Humana, que pode contar com ampla literatura sobre o assunto, em Medicina Veterinária, o estudo das interações medicamentosas é pouco relatado, talvez pelo grande desafio que é o de detectar as interações medicamentosas em espécies animais diversas, em especial, nos animais doentes. Além da variedade das espécies animais (monogástricos, poligástricos, herbívoros, carnívoros, onívoros), devem-se considerar também raça, idade, condição geral e fatores predisponentes, os quais podem determinar a variação biológica dos indivíduos na resposta à interação medicamentosa; portanto, são diversas as variáveis que devem ser analisadas quando se estuda este assunto em Medicina Veterinária. Acrescente-se, ainda, que a maioria das informações sobre as interações medicamentosas é proveniente de estudos de interação medicamento-medicamento em modelos *in vitro* e/ou nos estudos *in vivo*, utilizando animais sadios; assim sendo, muitas vezes não é possível prever os efeitos de interações medicamentosas em animais enfermos e/ou idosos.

O médico-veterinário deve estar ciente de que, quando não for possível obter informações na literatura sobre o efeito de uma interação medicamentosa, em determinada espécie animal, é importante que o paciente seja monitorado e, portanto, os efeitos da interação poderão ser mais bem controlados pelo ajuste da posologia e/ou pela suspensão do tratamento.

Alguns estudos mostram que cães e gatos, em particular aqueles com distúrbios neurológicos, são os pacientes em que mais são observadas as interações medicamentosas, seguidos de animais cardiopatas. Além

disto, pacientes, no geral idosos e/ou com doenças cardiovasculares e renais, são os de maior risco para o aparecimento dos efeitos adversos provenientes da interação medicamentosa.

A Figura 63.1 ilustra as informações fundamentais para a tomada de decisão na associação de medicamentos mais em geral empregados em Medicina Veterinária e que podem resultar em interações medicamentosas prejudiciais à saúde do animal.

■ **Figura 63.1** Informações fundamentais para a tomada de decisão na associação de medicamentos.

CLASSIFICAÇÃO

As interações medicamentosas podem ser classificadas segundo seu mecanismo em:

- Físico-químicas (ou incompatibilidade farmacêutica)
- Farmacodinâmicas
- Farmacocinéticas.

Neste capítulo, as interações medicamentosas são apresentadas em Quadros, os quais estão organizados por mecanismos, procurando-se apontar as principais interações medicamentosas, que podem desencadear respostas indesejadas ou iatrogênicas, e que a literatura especializada classifica como clinicamente relevantes e que estejam bem fundamentadas.

Interações físico-químicas (ou incompatibilidade farmacêutica)

A interação físico-química (ou incompatibilidade farmacêutica) se dá quando um medicamento é física ou quimicamente incompatível com outro e a interação pode ocorrer antes de sua absorção e até mesmo antes da administração ao paciente, reduzindo a biodisponibilidade do medicamento. A interação pode ocorrer entre o excipiente (veículo) do medicamento e o componente utilizado nos dispositivos para infusão de uma solução (p.

ex., o material plástico utilizado em equipos para aplicação de medicamentos), e a incompatibilidade química entre o medicamento e a solução diluente, ocorrendo precipitação ou turvação destas substâncias misturadas no mesmo equipo ou no recipiente do diluente.

Os Quadros 63.1 a 63.3 apresentam as principais incompatibilidades químicas verificadas em Medicina Veterinária.

Interações farmacodinâmicas

As interações farmacodinâmicas são aquelas em que os efeitos finais são resultantes das ações farmacodinâmicas próprias de cada medicamento administrado e podem ocorrer em nível de receptores e estruturas intimamente associadas a eles, ou ainda quando os medicamentos agem em sistemas diferentes, mas o efeito de um deles é alterado pelo efeito do outro. As interações farmacodinâmicas são quase sempre previsíveis se houver um profundo conhecimento da farmacologia dos medicamentos envolvidos.

As interações farmacodinâmicas podem ser aditivas ou sinérgicas, quando há aumento do efeito farmacológico, e antagonistas quando há diminuição do efeito de um ou ambos medicamentos.

QUADRO 63.1 Incompatibilidade farmacêutica entre antimicrobianos e soluções diluentes.

Princípio ativo	Solução diluente
Anfotericina B	Solução fisiológica 0,9%
Canamicina	Glicose com pH entre 3,5 e 6,5
Cefalotina sódica	Solução de lactato de Ringer, cloreto e gliconato de cálcio
Ciprofloxacino	Soluções com oligoelementos (magnésio, alumínio, cálcio, ferro e zinco)
Clortetraciclina	Solução de lactato de Ringer, cloreto de cálcio e bicarbonato de cálcio
Eritromicina	Complexo B com vitamina C
Oxitetraciclina	Solução de lactato de Ringer e bicarbonato de sódio
Penicilina G potássica	Complexo B com vitamina C
Penicilinas semissintéticas*	Glicose com pH acima de 8,0
Tetraciclina (cloridrato)	Solução de lactato de Ringer e bicarbonato de sódio

*Os betalactâmicos podem ser inativados pelo pH ácido de soros glicosados.

QUADRO 63.2 Incompatibilidade farmacêutica entre medicamentos de infusão contínua e outros.

Medicamento de infusão contínua	Incompatibilidade
Dobutamina, dopamina	Bicarbonato de sódio
Dobutamina	Diazepam, furosemida
Heparina	Aminoglicosídio, diazepam
Sulfato de morfina	Fenitoína, furosemida
Verapamil	Anfotericina B, ampicilina, metronidazol

QUADRO 63.3 Incompatibilidade devido às características intrínsecas dos medicamentos.

Medicamento	Incompatibilidade/observado
Meperidina (pH = 3,5) com tiopental (pH =10,8)	Diferença de pH/precipitação
Diazepam e itraconazol	São adsorvidos em material plástico diminuindo a concentração do medicamento/redução da atividade terapêutica

O Quadro 63.4 mostra as principais interações farmacodinâmicas aditivas ou sinérgicas, o Quadro 63.5 mostra as interações medicamentosas antagonistas e o Quadro 63.6, as interações medicamentosas por distúrbios do equilíbrio hidreletrolítico.

Interações farmacocinéticas

As interações farmacocinéticas ocorrem quando um medicamento altera a disponibilidade de outro, ou afeta o processo de absorção, distribuição, biotransformação e/ou excreção de outro medicamento.

O Quadro 63.7 mostra as interações medicamentosas pela alteração nos sistemas de transporte do neurotransmissor.

O Quadro 63.8 apresenta as interações de medicamentos durante a absorção, e o Quadro 63.9 mostra a interação de medicamentos por deslocamento da sua ligação com proteínas plasmáticas.

Os Quadros 63.10 e 63.11 exemplificam as interações medicamentosas envolvendo os sistemas enzimáticos.

Os Quadros 63.12 e 63.13 mostram interações medicamentosas envolvendo o sistema de excreção renal.

QUADRO 63.4 Interações medicamentosas que promovem efeitos aditivos ou sinérgicos.

Medicamento	Interage com	Efeito da interação
Anti-hipertensivos	Medicamentos que promovem vasodilatação; por exemplo: fenotiazínicos	Hipotensão
Anticolinérgicos (atropina)	Antidepressivos tricíclicos ou fenotiazínicos	Ílio adinâmico
Aspirina® (ácido acetilsalicílico)	Diclofenaco sódico	Aumento tempo de sangramento
Amicacina/gentamicina	AINEs: diclofenaco/ibuprofeno	Nefrotoxicidade
Amiodarona	Diltiazem/verapamil	Bradicardia, parada sinusal e diminuição do débito cardíaco
	Propranolol/metoprolol	Hipotensão arterial, bradicardia e parada cardíaca
	Lidocaína	Convulsão
	Amitriptilina ou domperidona ou levofloxacino ou claritromicina	Arritmias ventriculares
	Ondansetrona	Hipopotassemia, hipomagnesemia e risco de arritmias
	Digoxina	Náuseas, êmese e arritmia (toxicidade pela digoxina)
Ampicilina	Doxiciclina	↓ Eficácia da ampicilina
Anfotericina B	Ciclosporina	↑ Efeito nefrotóxico da ciclosporina

Atenolol	Ampicilina	↓ Efeito anti-hipertensivo do betabloqueador
Atracúrio (relaxantes musculares não despolarizantes)	Aminoglicosídios	Potencialização dos efeitos do relaxante muscular
Cefalosporinas	Varfarina	Risco hemorrágico
	Amicacina/gentamicina	Aumento da atividade antimicrobiana; potencial nefrotóxico da cefalosporina pode ser aumentado pela gentamicina
Ciprofloxacino	Corticosteroides	↑ Risco de ruptura de tendão e tendinite
Enalapril/captopril	Trimetoprima	↑ Hiperpotassemia
	AINEs	Risco de disfunção renal e ↓ anti-hipertensivo
Fentanila	Carvedilol	Risco de hipotensão grave
	Diazepam/midazolam	Depressão respiratória; hipotensão, hipoventilação e sedação profunda ou coma
Heparina	Captopril/enalapril	Hiperpotassemia
	Nitroglicerina	↓ Efeito anticoagulante da heparina
	Vitamina E	↑ Risco de hemorragias
Lidocaína	Tramadol	Aumento do risco de convulsões
Meperidina	Cetoprofeno	Ação analgésica
Metoclopramida	Tramadol/midazolam/morfina	↑ Efeitos sedativos
Suplementos de K^+	Diuréticos poupadores de K^+ (espironolactona)	Hiperpotassemia pronunciada

AINEs: anti-inflamatórios não esteroides; ↑: aumento; ↓: redução.

QUADRO 63.5 Interações medicamentosas antagonistas.

Medicamento afetado	Medicamento interativo	Efeito da interação
Anticoagulantes	Vitamina K	Redução da atividade terapêutica (bloqueio dos efeitos anticoagulantes)
Butorfanol	Hidromorfona	Diminuição da eficácia de ambos opioides
Barbitúricos	Naloxona	Bloqueio da depressão do sistema nervoso central
Benzodiazepínicos (BZDs)	Flumazenil	Reversão dos efeitos dos BZDs
Medicamento hipoglicêmico (insulina, sulfonilureia)	Glicocorticoides	Bloqueio dos efeitos hipoglicêmicos
Medicamentos tranquilizantes e anestésicos	Cafeína	Bloqueio da hipnose
Heparina	Sulfato de protamina	Inativa heparina
Medetomidina	Atipamazol	Reversão dos efeitos sedativos

QUADRO 63.6 Interações medicamentosas por distúrbios do equilíbrio hidreletrolítico.

Medicamento	Medicamento interativo	Efeito da interação
Enalapril/captopril	Espironolactona	↑ Diurese e ↑ efeito seguido de hiperpotassemia grave
	Furosemida	↑ Diurese seguida de hiponatremia grave
Digoxina	Espironolactona	Toxicidade digitálica
Suplementos de K^+	Diuréticos poupadores de K^+	Hiperpotassemia pronunciada

↓: aumento; ↑: redução.

QUADRO 63.7 Interações medicamentosas pela alteração nos sistemas de transporte.

Medicamento	Medicamento interativo	Efeito da interação
Norepinefrina (NOR)	Antidepressivos tricíclicos	↑ Pressão venosa devido à inibição da captação de NOR pelos neurônios adrenérgicos
Clonidina	Antidepressivos tricíclicos	Bloqueio dos efeitos anti-hipertensivos

↑: aumento.

QUADRO 63.8 Interações de medicamentos durante a absorção.

Medicamento	Medicamento Interativo	Efeito da interação
Antimicrobianos quinolonas	Antiácidos à base de hidróxido de alumínio ou de magnésio (p. ex., sucralfato), leite, bloqueadores dos receptores H_2 (ranitidina), sulfato ferroso, medicamentos que decrescem o peristaltismo ou retardam o tempo de esvaziamento gástrico	↓ Absorção devido à formação de complexos de baixa absorção
Eritromicina, azitromicina	Antiácidos (em geral)	↓ Absorção no intestino
Anti-inflamatórios (cetoprofeno, diclofenaco sódico, indometacina, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam)	Antiácidos (em geral)	↓ Absorção do anti-inflamatório com diminuição de sua eficácia farmacológica
Captopril	Antiácidos (em geral)	↓ Absorção do cetoconazol com diminuição de sua eficácia farmacológica
Cetoconazol (antifúngicos imidazólicos)	Bloqueadores de receptores histaminérgicos H2 (p. ex., cimetidina)	↓ Absorção do cetoconazol devido à dissolução reduzida
Digoxina	Antiácidos (em geral)	↓ Absorção da digoxina
	Colestiramina	↓ Absorção da digoxina devido à formação de complexo com a colestiramina
	Aminoglicosídios	↓ Absorção da digoxina

Penicilina	Neomicina, metoclopramida e antiácidos	Má absorção no sistema gastrintestinal
Tetraciclinas	Antiácidos à base de hidróxido de alumínio de magnésio, Ca^{++} (leite), zinco e ferro	↓ Absorção por formação de quelatos pouco solúveis

↓: redução.

QUADRO 63.9 Interação de medicamentos por deslocamento da sua ligação com proteínas plasmáticas.

Medicamento deslocador	Medicamento deslocado	Efeito da interação
Fenilbutazona	Varfarina	↑ Concentração plasmática de varfarina
Lidocaína	Succinilcolina	Apneia prolongada
Sulfonamida	Metotrexato	Hipertireoidismo

↑: aumento.

QUADRO 63.10 Interações medicamentosas por indução enzimática.

Medicamento indutor	Medicamento afetado	Efeito da interação
Barbitúricos, rifampicina, carbamazepina	Anticoagulantes (orais)	↓ Efeito anticoagulante
Barbitúricos, rifampicina, carbamazepina, fenitoína	Anticoncepcionais (orais)	Redução da atividade terapêutica e sangramento de escape
Barbitúricos, rifampicina, carbamazepina, fenitoína	Corticosteroides	↓ Efeitos dos corticosteroides
Barbitúricos, rifampicina	Teofilina	↓ Efeitos da teofilina
Barbitúricos	Propranolol	↑ Biodisponibilidade e meia-vida
Rifampicina	Fenitoína	Risco aumentado de convulsões

↑: aumento; ↓: redução.

QUADRO 63.11 Interações medicamentosas por inibição do sistema enzimático.

Medicamento inibidor	Medicamento afetado	Efeito da interação
Cetoconazol > itraconazol > fluconazol	Ciclosporina	↑ Níveis plasmáticos de ciclosporina em quase 40%
	Midazolam	Prolongamento da meia-vida do midazolam
Cimetidina, omeprazol	Verapamil, teofilina	Prolongamento da meia-vida de ambos medicamentos
Cloranfenicol	Fenitoína	↓ Efeitos dos corticosteroides
	Barbitúricos, propofol	Efeito prolongado do barbitúrico e propofol
Fluorquinolonas (marbofloxacino, enrofloxacino)	Teofilina	↓ Concentração plasmática de teofilina
Enrofloxacino	Flunixino meglumina (AINE)	Prolongamento da meia-vida de ambos

		medicamentos
Eritromicina (antimicrobianos macrolídios)	Corticosteroides	Possível toxicidade devido ao aumento dos efeitos dos corticosteroides
	Varfarina	↑ Efeito anticoagulante
	Alfentanila	↑ Níveis plasmáticos de alfentanila
Metronizadol, fenilbutazona	Anticoagulantes (orais)	↓ Efeito anticoagulante
Butóxido de piperonila	Albendazol	↑ Concentração plasmática de albendazol*
Eritromicina (antimicrobianos macrolídios)	Anti-histamínico não sedativo (astemizol)	↑ Concentração plasmática do astemizol com arritmia ventricular

AINE: anti-inflamatório não esteroide. *Em geral, é muito comum em Medicina Veterinária a prática da associação de dois ou mais antiparasitários tendo como objetivo aumentar a eficácia dos medicamentos com o objetivo de reduzir a resistência dos parasitos.

QUADRO 63.12 Interações medicamentosa por alteração no sistema de excreção/transporte renal.

Medicamento afetado	Medicamento interativo	Efeito da interação
Cefalosporina	Probenecida	Toxicidade aumentada do antimicrobiano
Indometacina, ácido nalidíxico, penicilina	Probenecida	Níveis aumentados do medicamento afetado
Metotrexato	Salicilatos e outros anti-inflamatórios não esteroides	Aumento dos níveis de metotrexato com risco de toxicidade

QUADRO 63.13 Diminuição da ação de medicamentos segundo alterações no pH urinário.

Diminuição do pH urinário	Aumento do pH urinário
Efedrina, canamicina, cloranfenicol, estreptomicina, gentamicina, eritromicina, metadona	Canamicina, cloranfenicol, estreptomicina, salicilatos, gentamicina, barbitúricos, fenilbutazona

BIBLIOGRAFIA

Beckel, H.S.; Lorini, I.; Lazzari, M.N. Efeito do sinergista butóxido de piperonila na resistência de Oryzaephilus surinamensis (L.) (Coleoptera: Silvanidae) a deltametrina e fenitrotiom. *Revista Brasileira de Entomologia*, v. 50, n. 1, p. 110-114, 2006.

Benjamin, D.M. Reducing medication errors and increasing patient safety: case studies in clinical pharmacology. *J Clin Pharmacol*., v. 43, p. 768-783, 2003.

Griffin, J.P.; D'arcy, P.F. *A manual of adverse drug interactions.* 5. ed. Elsevier; 1997. p. 664.

Goodman, E.G. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 9. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 1996. 1195 p.

Kumbhakar, N.K.; Sanyal, P.K.; Rawte, D.; Kumar, D.; Kerketta, A.E.; Pal, S. Efficacy of pharmacokinetic interactions between piperonyl butoxide and albendazole against gastrointestinal nematodiasis in goats. *J Helminthol*., v. 13, p. 1-6, 2015.

Lazarou J.; Pomeranz B. H.; Corey P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *Jama*, v. 279, n. 15, p. 1200-1205, 1998.

Merlo, J. *et al*. Prescriptions with potential drug interaction dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: cross sectional study. *British Medical Journal*, v. 323, p. 427-428, 2001.

Secoli, S.R. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática da enfermagem. *Ver Esc Enf USP*, v. 35, n. 1, p. 28-34, 2001.

Silva P. *Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.

Stockley, I.H. *Interacciones farmacológicas*. Fuente bibliografica sobre in-teracciones, sus mecanismos, importancia clÌnica y orientación terapéutica. Barcelona: Pharma Editores; 2004. 831 p.

64

Eutanásia

Helenice de Souza Spinosa | Flavio Roberto Nunes Spinosa

INTRODUÇÃO

O termo **eutanásia** tem como elementos de composição *eû* (do grego bem, bom) + *thánatos* (do grego morte); refere-se à morte sem sofrimento, à prática pela qual se põe fim ao sofrimento de um animal com moléstia incurável. A Resolução Normativa nº 13, de 20 de setembro de 2013, do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) define eutanásia como:

> "A prática de causar a morte de um animal de maneira controlada e assistida para alívio da dor e/ou do sofrimento. Neste caso, a eutanásia se justifica, para o bem do próprio indivíduo, em casos de dor ou sofrimento, a partir de um determinado nível, que não podem ser mitigados de imediato, com analgésicos, sedativos ou outros métodos ou quando o estado de saúde ou bem-estar do animal impossibilite o tratamento ou socorro."

O Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV), no uso de suas atribuições, publicou a Resolução nº 1.000, de 11 de maio de 2012, que "Dispõe sobre os procedimentos e métodos de eutanásia em animais e dá outras providências"; este documento firma no seu preâmbulo que "a eutanásia é um procedimento clínico e sua responsabilidade compete privativamente ao médico-veterinário". Ainda, no seu art. 2º define eutanásia como "a indução da cessação da vida animal, por meio de método tecnicamente aceitável e cientificamente comprovado, observando os princípios éticos...".

Na prática veterinária, de modo geral, a eutanásia é realizada para interromper o sofrimento de um animal em decorrência de processos muito dolorosos ou incuráveis. Há também situações em que o clínico veterinário é solicitado a praticar a eutanásia por outras razões que envolvem o interesse do proprietário do animal, que alega, na maioria das vezes, motivos de ordem econômica, conveniência pessoal, comportamento indesejável do animal ou, ainda, abandono do animal. Exemplificando, o proprietário, por motivos econômicos, não quer ou não pode manter o animal e, em vez de procurar um novo dono, decide pela eutanásia; o mesmo ocorre quando o proprietário alega não ter condições de manter a prole de cães e gatos recém-nascida. Também, por comodidade do proprietário, não satisfeito com o desempenho do animal, que está sendo adestrado ou em competições e exposições, não quer mais mantê-lo e opta pela eutanásia. Animais com desvios de comportamento, que apresentam vícios ou são muito agressivos, são motivos de queixas dos proprietários que querem se livrar do animal, recorrendo à eutanásia. Ainda, animais encontrados na rua são levados ao médico-veterinário porque a pessoa fica comovida com a situação de abandono, preferindo submetê-los à eutanásia para dar fim ao seu sofrimento. Cabe ao médico-veterinário dissuadir o proprietário/cuidador do animal quando não há indicação da eutanásia e recomendar o encaminhamento para a doação responsável quando não queira mantê-lo sob seus cuidados. Deve aqui ser salientado que a Resolução nº 1.000 do CFMV, de 11 de maio de 2012, faz menção às situações em que a eutanásia é indicada, bem como aos princípios básicos norteadores dos métodos de eutanásia.

Sacrifício é outro termo usado por alguns e se refere principalmente à morte de animais empregados em

experimentos científicos. Questiona-se a utilização deste termo, uma vez que pode ter a conotação de oferenda do animal a uma divindade para lhe tributar homenagens, reconhecer seu poder ou aplacar sua cólera, como aquela feita por alguns povos da Antiguidade ou atualmente em alguns ritos religiosos; portanto, situação bastante distinta daquela que ocorre nos laboratórios de pesquisa.

O **abate** é outra situação em que o médico-veterinário lida com a morte, porém é praticado em animais de açougue, visando à obtenção de produtos de origem animal para alimentação. Os regulamentos técnicos pertinentes definem como animais de açougue os mamíferos (bovídeos, equídeos, suínos, ovinos, caprinos e coelhos) e aves domésticas, bem como os animais silvestres criados em cativeiros, abatidos em estabelecimentos sob inspeção veterinária. No mesmo sentido, abate, tecnicamente, é o termo empregado para definir a morte de um animal por sangria, precedida de insensibilização. A dispensa da prévia insensibilização antes da sangria pode ser autorizada desde que destinados à alimentação de comunidades religiosas.

Os métodos de insensibilização para o abate de animais de açougue foram padronizados por meio do "Regulamento Técnico de Métodos de Insensibilização para o Abate Humanitário", publicado no Diário Oficial da União em 24 de janeiro de 2000, por meio da Instrução Normativa nº 3 do Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA). Em âmbito estadual, por exemplo, o Governo do Estado de São Paulo promulgou a Lei nº 11.977, de 25 de agosto de 2005, que criou o "Código de Proteção aos Animais", disciplinando, entre outros procedimentos, a insensibilização e a eutanásia dos animais, prevendo inclusive sanções administrativas e penais.

Deve ser mencionada também a grande preocupação com o bem-estar dos animais de produção para que estes não sofram durante o período de pré-abate e abate, incluindo neste último a insensibilização do animal. Neste contexto, as diretrizes brasileiras de bem-estar animal acompanham aquelas recomendadas pela Organização Mundial de Saúde Animal (OIE), tendo sido publicado pelo MAPA a Normativa nº 56, de 6 de novembro de 2008, a qual "estabelece os procedimentos gerais de Recomendações de Boas Práticas de Bem-estar para Animais de Produção e de Interesse Econômico (REBEM)", sendo considerado animal de produção todo aquele cuja finalidade da criação seja a obtenção de carne, leite, ovos, lã, pele, couro e mel ou qualquer outro produto com finalidade comercial. Assim, o MAPA tem apoiado a iniciativa da Sociedade Mundial de Proteção Animal (World Society for the Protection of Animals, WSPA) para a elaboração de manuais para o abate humanitário de animais de produção, que tragam informações práticas, com embasamento científico e linguagem acessível, aplicáveis à realidade brasileira.

O abate também é empregado para erradicar e/ou controlar as zoonoses e epizootias de comunicação compulsória, sendo este procedimento adotado sob supervisão da autoridade sanitária competente.

O CFMV, por meio da Resolução nº 1.000 de 11 de maio de 2012, atualizou as normas reguladoras de procedimentos relativos à eutanásia em animais. Essa resolução apresenta três capítulos: das disposições gerais; dos procedimentos; e dos métodos aceitáveis. O Quadro 64.1, reprodução dessa resolução, lista as diferentes espécies animais e os métodos de eutanásia recomendados e aqueles aceitos sob restrição.

Deve ser salientado que o médico-veterinário, seguramente, não gosta de praticar a eutanásia, porém, diferentemente do que ocorre na espécie humana, este procedimento pode ser indicado pelo profissional. O médico-veterinário, ao indicar a eutanásia, com base em seus princípios éticos eatendendo à legislação vigente, deve assegurar-se de que o proprietário esteja convencido que esta é a melhor conduta a ser tomada, informando-o sobre a eficiência e a segurança do agente que será empregado. O médico-veterinário deve esclarecer ao proprietário ou ao responsável legal pelo animal sobre o ato da eutanásia e obter a autorização da eutanásia por escrito, por meio de termo de consentimento livre e esclarecido.

CARACTERÍSTICAS DO AGENTE IDEAL PARA EUTANÁSIA

Não se tem, ainda, o agente ideal para eutanásia, embora se procure associar diferentes agentes a fim de aumentar a eficiência e a qualidade da eutanásia com efeitos indesejáveis mínimos. São características desejáveis de um agente para eutanásia:

- Promover indução suave **(**não causar alterações comportamentais que ocasionem dor, ansiedade/medo,

vocalização, espasmos musculares ou sinais de estimulação do sistema nervoso autônomo. Isto dá tranquilidade e confere aceitabilidade aos observadores deste procedimento)

- Executar indução rápida (a inconsciência e a morte devem ocorrer instantaneamente ou dentro de pouquíssimos minutos)
- Ser seguro e de fácil emprego para o profissional que manipula o agente (ser prático)
- Não causar problemas de contaminação sanitária e do meio ambiente
- Não deixar resíduos ou lesões teciduais que possam prejudicar a necropsia
- Ser economicamente viável (custo acessível).

AGENTES QUE PODEM SER USADOS PARA A EUTANÁSIA

Barbitúricos

Os barbitúricos são classificados como depressores gerais do sistema nervoso central (SNC), produzindo depressão central gradativa, que se inicia no córtex até alcançar o centro cardiorrespiratório bulbar. São os agentes empregados para eutanásia que mais se aproximam daquele considerado ideal.

O pentobarbital sódico, por via intravenosa, é o barbitúrico mais utilizado para esta finalidade; produz perda rápida e suave da consciência e relaxamento muscular. Pode também ser administrado por via intraperitoneal e intracardíaca; esta última necessita de destreza e contenção firme para que o animal não se debata. O uso de tranquilizantes pode auxiliar esta contenção. No Brasil, há frequentemente descontinuidade na produção de pentobarbital pela indústria farmacêutica.

A associação de secobarbital (barbitúrico de ação curta) com dibucaína (anestésico local que produz toxicidade no SNC e no músculo cardíaco) e do tiopental (barbitúrico de ação ultracurta) com a xilazina (relaxante muscular de ação central e analgésico) são usados, por via intravenosa, para a eutanásia de cães e gatos. Estas associações promovem rápida inconsciência, levando à anestesia profunda; apneia ocorre devido à depressão do centro respiratório e à parada cardíaca potencializada pela dibucaína ou pela xilazina.

A associação pentobarbital sódico + hidrato de cloral + sulfato de magnésio (respectivamente, 6,6 g, 30 g e 15 g dissolvidos em 1 ℓ de água) foi bastante utilizada por via intravenosa, para produção de anestesia em bovinos e equinos e, nos dias de hoje, tornou-se obsoleta. O início de ação do hidrato de cloral é lento, causando dificuldade na contenção, respiração ofegante, espasmos musculares e vocalização; estes efeitos são atenuados pela presença do barbitúrico nesta associação. O sulfato de magnésio impede a ocorrência de espasmos musculares e cessa a atividade cardíaca. A maior desvantagem desta associação para a eutanásia é a necessidade de empregarem-se grandes volumes, por via intravenosa.

QUADRO 64.1 Métodos de eutanásia aceitáveis e aceitos sob restrição da Resolução nº 1.000, de 11 de maio de 2012, do Conselho Federal de Medicina Veterinária, que "Dispõe sobre os procedimentos e métodos de eutanásia em animais e dá outras providências".

Animais	Aceitáveis	Aceitos sob restrição
Cães	Barbitúricos ou outros anestésicos gerais injetáveis;* anestésicos inalatórios seguidos de outro procedimento para assegurar a morte; anestesia geral prévia seguida de cloreto de potássio ou seguida de bloqueador neuromuscular e cloreto de potássio*	N2/argônio; eletrocussão com anestesia geral prévia; T61®; CO2; aplicação intratecal de anestésico local com anestesia geral prévia*
Gatos	Barbitúricos ou outros anestésicos gerais injetáveis;* anestésicos inalatórios seguidos de outro procedimento para assegurar a morte; anestesia geral prévia seguida de cloreto de	N2/argônio; eletrocussão com anestesia geral prévia; T61®; CO_2; aplicação intratecal de anestésico local com anestesia geral prévia*

	potássio ou seguida de bloqueador neuromuscular e cloreto de potássio*	
Equinos	Barbitúricos ou outros anestésicos gerais injetáveis associados ou não a guaifenesina;* anestesia geral prévia seguida de cloreto de potássio ou seguida de bloqueador neuromuscular e cloreto de potássio*	Hidrato de cloral;* arma de fogo; eletrocussão com anestesia geral prévia;* pistola de ar comprimido seguido de exsanguinação; aplicação intratecal de anestésico local com anestesia geral prévia*
Ruminantes	Barbitúricos ou outros anestésicos gerais injetáveis associados ou não a guaifenesina;* anestesia geral prévia seguida de cloreto de potássio ou seguida de bloqueador neuromuscular e cloreto de potássio;* pistola de ar comprimido seguido de exsanguinação	Hidrato de cloral;* arma de fogo; eletrocussão com anestesia geral prévia;* aplicação intratecal de anestésico local com anestesia geral prévia*
Suínos	Barbitúricos ou outros anestésicos gerais injetáveis;* CO_2; anestesia geral prévia seguida de cloreto de potássio ou seguida de bloqueador neuromuscular e cloreto de potássio;* superdosagem de anestésico inalatório seguida de outro procedimento que assegure a morte	Hidrato de cloral;* arma de fogo; eletrocussão com anestesia geral prévia;* insensibilização elétrica seguida de exsanguinação; pistola de ar comprimido seguida de exsanguinação
Animais de laboratório		
Roedores e outros pequenos mamíferos	Barbitúricos ou outros anestésicos gerais injetáveis; anestésicos inalatórios seguidos de outro procedimento para assegurar a morte; cloreto de potássio com anestesia geral prévia*	N2/argônio; deslocamento cervical (animais < 200 g); decapitação por guilhotina (animais < 200 g); T61®; CO_2
Coelhos	Barbitúricos ou outros anestésicos gerais injetáveis;* anestésicos inalatórios seguidos de outro procedimento para assegurar a morte; cloreto de potássio com anestesia geral prévia*	N2/argônio; deslocamento cervical (animais < 1 kg); pistola de ar comprimido; T61®; CO_2
Primatas não humanos	Barbitúricos ou outros anestésicos gerais injetáveis;* anestésicos inalatórios seguidos de outro procedimento para assegurar a morte	T61®; CO_2
Aves	Barbitúricos ou outros anestésicos gerais injetáveis; anestésicos inalatórios seguidos de outro procedimento para assegurar a morte	N_2/argônio; deslocamento cervical; decapitação; CO_2
Peixes	Barbitúricos ou outros anestésicos gerais injetáveis; anestésicos inalatórios seguidos de outro procedimento para assegurar a morte; CO_2; tricaína metano sulfonato (TMS, MS-222); cloridrato de benzocaína, 2-fenoxietanol	Decapitação; secção da medula espinal
Animais silvestres		
Mamíferos terrestres	Barbitúricos ou outros anestésicos gerais injetáveis;* anestésicos inalatórios seguidos de outro procedimento para assegurar a morte (em algumas espécies)*	N_2/argônio; arma de fogo; pistola de ar comprimido; etorfina; carfentanila

Mamíferos aquáticos	Barbitúricos ou outros anestésicos gerais injetáveis;* cloridrato de T61®; exsanguinação com anestesia geral prévia*	Arma de fogo (animais < 4 metros); arpão (animais > 4 metros); etorfina; carfentanila
Anfíbios	Barbitúricos ou outros anestésicos gerais injetáveis; anestésicos inalatórios seguidos de outros procedimentos para assegurar a morte; metano sulfonato de tricaína (TMS, MS-222), cloridrato de benzocaína	Decapitação; CO_2; secção da medula espinal após anestesia geral
Répteis	Barbitúricos ou outros anestésicos gerais injetáveis;* anestésicos inalatórios seguidos de outro procedimento para assegurar a morte (em algumas espécies)	Pistola de ar comprimido; arma de fogo; decapitação; secção da medula espinal após anestesia geral; CO_2
Ovos embrionados	Acima de 15 dias maceração, decapitação ou CO2 seguido de imediato congelamento por imersão em N2 líquido ou congelador próprio	–

*Em todos os casos, para todas as espécies, os barbitúricos ou outros anestésicos gerais injetáveis devem: ser precedidos de medicação pré-anestésica; ser administrados por via intravenosa e apenas na impossibilidade desta, por via intraperitoneal, em dose suficiente para produzir a ausência do reflexo corneal. Após a ausência do reflexo corneal, pode-se complementar com o cloreto de potássio associado ou não ao bloqueador neuromuscular, ambos por via intravenosa.

T-61®

O T-61® (Hoechst Roussel Vet) foi lançado na Alemanha, em 1962, para eutanásia de várias espécies animais: cães, gatos, ruminantes e equídeos. Este produto de uso veterinário, indicado para uso intravenoso, é uma associação do anestésico geral embutramida (derivado do γ-hidroxibutirato), do agente curarizante mebezônio e do anestésico local tetracaína (reduz a dor no local da injeção). A eutanásia ocorre devido a grave depressão do SNC, hipoxia e colapso circulatório.

Metano sulfonato de tricaína, benzocaína e 2-fenoxietanol

São agentes anestésicos empregados em peixes e anfíbios. O metano sulfonato de tricaína (TMS, MS-222 – Finquel®, nome comercial, porém não disponível no Brasil) é o agente anestésico (isômero da benzocaína) mais difundido para uso em peixes, inclusive é liberado nos EUA para uso em peixes destinados para o consumo humano; é uma substância bastante solúvel em água, porém, devido à sua característica ácida, baixa consideravelmente o pH da água. A exposição contínua a essa substância pode causar dano na retina do manipulador.

A benzocaína é o anestésico mais empregado no Brasil para peixes pela facilidade de obtenção, baixo custo e segurança para o manipulador. Em água, forma uma solução neutra e é letal para os peixes em dose 3 vezes superior àquela anestésica.

O 2-fenoxietanol é um óleo aromático com efeito anestésico, além de ser usado também como fungicida e bactericida em peixes; não foram descritos efeitos tóxicos no manipulador.

Cloreto de potássio com anestesia geral prévia

Isoladamente o cloreto de potássio faz parte da lista dos agentes inaceitáveis para eutanásia; contudo, em soluções saturadas para administração intravenosa ou intracardíaca, pode ser empregado em animais previamente anestesiados para produzir parada cardíaca e morte. O íon potássio é cardiotóxico, de tal forma que a administração rápida intravenosa ou intracardíaca de uma solução de 1 a 2 mmol/kg de peso corpóreo provoca parada cardíaca.

Anestésicos inalatórios

Têm-se o halotano, o enflurano, o isoflurano, o óxido nítrico, dentre outros. São empregados para a eutanásia

de animais de pequeno porte, como filhotes de cães e gatos, e pequenas aves e roedores, devido à dificuldade do uso da via intravenosa nestas espécies. Os anestésicos inalatórios são administrados em câmara fechada, na qual é colocado o animal; a morte é rápida quando a concentração anestésica é alta neste ambiente. Em grandes animais o uso de anestésicos inalatórios torna-se dispendioso, pelo grande volume necessário, e difícil, pois necessita de equipamento para sua administração. Recomenda-se o uso de medicação tranquilizante para evitar a excitação (estágio II da anestesia) e o debate do animal durante a indução anestésica.

Deve ser salientado que podem ocorrer alguns riscos quando os anestésicos inalatórios são usados. Todos os agentes são, em maior ou menor grau, hepatotóxicos para a espécie humana. O halotano, o enflurano e o isoflurano têm custo elevado. O óxido nitroso tem baixa potência e deve ser usado associado a outros anestésicos inalatórios.

Dióxido de carbono

O dióxido de carbono (CO_2) corresponde a 0,032% da composição do ar atmosférico; quando puro, é mais pesado que o ar e quase inodoro. É um gás anestésico e tem sido recomendado para insensiblização de suínos e aves antes do abate.

O CO_2 pode ser empregado em câmaras na concentração de 30 a 40% para a eutanásia da maioria dos animais de laboratório (camundongos, ratos, cobaias e coelhos; os hamsters hibernam) e cães e gatos recém-nascidos. O óbito de animais imaturos com o CO_2 é mais demorado. Algumas espécies debatem-se durante a eutanásia com este gás e a administração prévia de tranquilizantes pode minimizar este efeito.

A concentração de CO_2 recomendada para insensibilização de suínos é de 70% e, para aves, 30%, segundo o "Regulamento Técnico de Métodos de Insensibilização para o Abate Humanitário de Animais de Açougue". Os suínos, em particular, são colocados em grupos (fator que contribui para o bem-estar animal) e encaminhados para uma câmara, onde recebem o CO_2. Após a insensibilização, os suínos são expelidos automaticamente da câmara e submetidos à sangria.

Nitrogênio e argônio

O nitrogênio (N_2) corresponde a 78,1% e o argônio (Ar) a 0,93% do ar atmosférico. Apresentam as características de serem gases inertes, incolores, inodoros, não inflamáveis e não explosivos. Tanto o nitrogênio como o argônio deslocam o oxigênio, levando à hipoxemia.

O nitrogênio foi utilizado para eutanásia de pequenos animais (cães e gatos); estes eram colocados em câmaras, nas quais o nitrogênio era injetado (entre 45 e 50 s), induzindo a hipoxia. Durante a inconsciência, o animal não sente dor ou desconforto, porém pode apresentar respiração irregular, vocalização, tremores musculares e convulsões, que são bastante desagradáveis para quem observa; este foi um dos motivos que levou ao desuso deste agente para a eutanásia. Os animais jovens e recém-nascidos são mais resistentes a eutanásia com o nitrogênio, necessitando mais tempo de exposição ao gás.

Monóxido de carbono

O monóxido de carbono (CO) corresponde a menos de 10^{-6}% do ar atmosférico, contudo sua concentração aumenta com a poluição atmosférica. Este gás causa hipoxia tecidual em consequência do deslocamento do oxigênio da hemoglobina, formando a carboxi-hemoglobina. O CO tem afinidade pela hemoglobina 200 vezes superior àquela para o oxigênio.

O monóxido de carbono foi utilizado para eutanásia de cães e gatos, estando em desuso atualmente; os animais eram colocados em câmaras fechadas, tomando-se precauções para evitar intoxicação do operador. A inconsciência ocorre sem dor ou desconforto, porém agitação e vocalização podem ocorrer, sendo desagradáveis para o observador.

Eletrocussão

A morte por eletrocussão ocorre principalmente por fibrilação cardíaca e pode ser empregada para a insensibilização antes do abate de suínos, ovinos e aves. Nesse caso, os eletrodos devem ser posicionados de

maneira a permitir que a corrente elétrica atravesse o cérebro (sentido transcranial), e não no sentido craniocaudal. Em suínos e ovinos, os eletrodos são posicionados nas fossas temporais sobre a pele previamente umedecida, favorecendo a condução da descarga elétrica, e, assim, produzindo a eletronarcose. Recomenda-se o emprego de corrente elétrica de baixa amperagem (em média, 110 volts e 1,5 ampère para suínos e 30 volts e 1,5 ampère para aves), por alguns segundos e, a seguir, a sangria.

A eletrocussão é aceita sob restrição (Quadro 64.1) devido às seguintes desvantagens: é perigosa para o aplicador; é demorada (p. ex., o cão leva cerca de 12 s para perder a consciência e ter início a fibrilação cardíaca, seguida de hipoxia cerebral); é difícil de ser executada em animais agressivos; não confere aceitabilidade ao observador (súbito colapso e espasmo tônico-clônico da musculatura esquelética); e não é confiável se não for acompanhada de sangria, uma vez que há possibilidade de a respiração retornar.

Pistola pneumática

A pistola pneumática é um equipamento que tem um êmbolo cativo acionado por ar comprimido que veio substituir a marreta, como método de insensibilização prévia para animais de grande porte antes do abate.

A pistola pneumática de penetração (êmbolo de 11 mm de diâmetro e pressão de trabalho de 8 a 12 kg/cm^2), deve ser posicionada na cabeça do animal de tal forma que provoque uma pancada súbita e penetrante no crânio, produzindo uma grave lesão perfurocontundente com laceração encefálica, promovendo a inconsciência rápida do animal. Pode ser considerado um método eficiente de insensibilização para o abate, pois mantém a atividade cardiorrespiratória, e o animal pode, então, ser sangrado sem dor. É necessário que o operador esteja habilitado no uso da pistola, para sua segurança e evitar o sofrimento desnecessário do animal.

A pistola pneumática com injeção de ar comprimido também promove laceração do encéfalo, porém, com base em trabalhos científicos, os autores demonstraram maior disseminação de segmentos do tecido nervoso central pelo organismo animal, tendo sido encontrado principalmente no ventrículo direito, em cerca de 33% dos animais abatidos; quando se faz uso da pistola pneumática sem a injeção de ar, observam-se estes fragmentos em apenas 12% dos animais abatidos. Esse achado, à luz dos conhecimentos atuais, gera insegurança alimentar, por exemplo, frente a encefalopatia espongiforme bovina.

Armas de fogo

São excepcionalmente utilizadas para eutanásia, como, por exemplo, no abate sanitário para erradicar ou controlar epizootias e zoonoses. Nestas situações, esse método de eutanásia é determinado pela autoridade sanitária competente e executado por atirador habilitado e convocado para este fim.

A impossibilidade de se aproximar de um animal feroz que ofereça risco para outros animais ou para homem é outro exemplo de situação em que a arma de fogo é utilizada para a eutanásia.

Deve-se aproximar o máximo possível do animal e assegurar-se de que o projétil atinja o cérebro, com precisão, para que ocorra a eutanásia instantânea, evitando que o animal seja apenas ferido. Evidentemente, este procedimento não é agradável de ser observado, porém seu caráter humanitário é evidente.

Concussão cerebral, luxação cervical, decapitação e irradiação de micro-ondas

São métodos empregados para eutanásia em pequenos animais de laboratório. A concussão cerebral e a luxação cervical são seguidas de toracotomia ou sangria. A decapitação e a irradiação de micro-ondas (realizada em aparelho especialmente construído para esta finalidade, que focaliza as micro-ondas para a cabeça do animal) são procedimentos adotados em certas pesquisas neuroquímicas para evitar alterações nas avaliações obtidas.

AGENTES QUE NÃO DEVEM SER USADOS PARA A EUTANÁSIA

Há agentes físicos e substâncias químicas que são reconhecidamente letais ou tóxicos para os animais, porém não devem ser usados para eutanásia devido ao sofrimento que podem causar. Estes agentes são:

Agentes curarizantes (d-tubocurarina, galamina, decametônio, succinilcolina): causam a morte por paralisia
- funcional dos músculos respiratórios, levando à anoxia anoxêmica. Nunca devem ser usados isoladamente e sim associados com depressores gerais do SNC, como citado antes
- **Estricnina**: é um estimulante medular que leva a convulsões. Não altera a consciência, e a morte ocorre por anoxia anoxêmica, decorrente da incapacidade funcional da musculatura respiratória que se encontra em rigidez tônica
- **Nicotina**: causa bloqueio despolarizante de todos os receptores colinérgicos nicotínicos centrais e periféricos, em particular, os da musculatura respiratória. Ocorre anoxia anoxêmica antes da perda de consciência do animal
- **Drogas de ação no coração**: tanto os estimulantes (digitálico, cálcio) como os depressores (íons potássio e magnésio) do miocárdio causam morte por parada cardíaca, porém não deprimem a consciência e não são analgésicos
- **Gás ou solução de cianeto**: causa morte por anoxia histotóxica. O cianeto liga-se ao radical férrico da citocromo oxidase das mitocôndrias, danificando a cadeia de transporte de elétrons e, portanto, a capacidade das células de usar o oxigênio. O animal desenvolve rapidamente coma, choque, crises convulsivas e parada cardiorrespiratória. Aparentemente os efeitos do cianeto não são dolorosos, porém este agente é extremamente tóxico, oferecendo risco ao operador
- **Embolia gasosa e anestésicos voláteis por via intravenosa**: a morte é precedida geralmente de excitação acentuada, dor e vocalização
- **Sangria** (exsanguinação): é admitida quando precedida da insensibilização do animal e visa ao bom processamento tecnológico da carne. Vale ressaltar que os regulamentos técnicos preveem a sangria sem insensibilização praticada de acordo com preceitos religiosos (jugulação cruenta)
- **Câmara de vácuo** (descompressão): foi utilizada para eutanásia de cães, gatos e outras espécies de pequeno porte. Os animais eram colocados dentro da câmara e o ar era rapidamente extraído por meio de uma bomba, formando um vácuo parcial. Os animais eram mantidos neste ambiente por um período entre 10 (animal sadio) e 20 (animal jovem, idoso ou doente) minutos. Os animais apresentam inconsciência em decorrência da hipoxia; observam-se respiração irregular, contrações musculares reflexas e convulsões. Estes efeitos, aliados à manutenção e à operação inadequada do equipamento (podendo causar dor, ruptura de vasos sanguíneos e liberação de gases a partir do sangue), fizeram com que este método de eutanásia fosse visto com restrição.

BIBLIOGRAFIA

AVMA. Guidelines on Euthanasia (formerly report of the AVMA panel of euthanasia), june 2007.

Brasil. Conselho Federal de Medicina Veterinária. *Guia Brasileiro de Boas Práticas em Eutanásia em Animais – Conceitos e Procedimentos Recomendados*. Brasília, 2013. 66 p.

Brasil. Leis e decretos etc. Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV). Resolução nº 1.000, de 11 de maio de 2012, que "*Dispõe sobre os procedimentos e métodos de eutanásia em animais e dá outras providências*".

Brasil. Leis e decretos etc. Ministério da Agricultura. *Regulamento da Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de Origem Animal*. Decreto nº 30.691, de 29 de março de 1952. Diário Oficial da União, 7 jul 1952.

Brasil. Leis e decretos etc. Ministério da Agricultura e do Abastecimento. Instrução Normativa nº 3, de 24 de janeiro de 2000. *Regulamento Técnico de Métodos de Insensibilização para o Abate Humanitário de Animais de Açougue*. Diário Oficial da União, Brasília, 24 jan 2000, nº16, Seção I, p. 14.

Brasil. Leis e decretos etc. Ministério da Agricultura e do Abastecimento. Normativa nº 56, de 6 de novembro de 2008, que estabelece "os procedimentos gerais de Recomendações de Boas Práticas de Bem-Estar para Animais de Produção e de Interesse Econômico – REBEM, abrangendo os sistemas de produção e o transporte".

Brasil. Leis e decretos etc. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Resolução Normativa nº 13, de 20 de setembro de 2013. *Diretrizes da Prática de Eutanásia do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal* – Concea. Diário Oficial da União, Brasília, 26 set 2013, nº 187, Seção 1, p. 5.

Chorilli, M; Michelin, D.C.; Salgado, H.R.N. Animais de laboratório: o camundongo. *Revista de Ciências Básicas e Aplicada*,

v. 28, n. 1, p. 11-23, 2007.

Conroy, C.J.; Papenfuss, T.; Parker, J.; Hahn, N.E. Use of tricaine methanesulfonate (MS222) for euthanasia of reptiles. *J Am Assoc Lab Anim Sci.*, v. 48, n. 1, p. 28-32, 2009.

Edney, A.T.B. Euthanasia management: when the time comes and afterwards. In: *World Veterinary Congress*, 1, (Congress of The World Veterinary Association, 25; Congress of The World Small Animal Veterinary Association, 20), Yokohama, p. 559-562, 1995.

Giorgi, M.; Bertini, S. Tanax® (T-61): an overview. *Pharmacological Research*, v. 41, n. 4, p. 379-383, 2000.

Hatch, R.C. Agentes usados para eutanásia. In: Booth, N.H.; Mcdonald, L.E. *Farmacologia e Terapêutica em Veterinária*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992. p. 928-932.

Roça, R.O. Abate humanitário de bovinos. *Revista de Educação Continuada do CRMV SP*, São Paulo, v. 4, n. 2, p. 73-85, 2001.

Roça, R.O.; Padovani, C.R; Filipi, M.C.; Schwach, E.; Uemi, A.; Shinkai, R.T.; Biondi, G.F. Efeitos dos métodos de abate de bovinos na eficiência da sangria. *Ciência e Tecnologia de Alimento*, v. 21, n. 2, p. 244-248, 2001.

Roubach, R.; Gomes, L.C. O uso de anestésicos no manejo de peixes. *Panorama da aquicultura*, v. 11, n.66, p. 37-40, 2001.

São Paulo (Estado). Lei nº 11.977, de 25 de agosto 2005. Código de Proteção aos Animais e dá outras providências. *Diário Oficial do Estado de São Paulo*, Poder Executivo, São Paulo, SP, v. 115, n.162, 26 ago. 2005. Seção. I.

Stead, A.C. Euthanasia in dog and cat. *Journal of Small Animal Practice*, v. 23, p. 37-43, 1982.

65

Doping

Maria Santina Moral

INTRODUÇÃO

A palavra *doping* exprime o uso ilícito de substâncias químicas, associadas ou não com técnicas, com o intuito de modificar o resultado em atividade esportiva. Esse termo surgiu pela primeira vez no dicionário inglês, em 1899, referindo-se a uma mistura de ópio e narcóticos usada para cavalos. Segundo o *Oxford English Dictionary*, acredita-se que esse termo seja originário de *doop*, da língua holandesa, que significa imersão associada à cerimônia do "batismo cristão". O fervor religioso desta cerimônia levou ao uso "cínico" e "desdenhoso" da palavra *doop* para descrever o estado de euforia induzido por certas substâncias químicas.

A literatura relata que os atletas dos jogos olímpicos realizados na Grécia, bem antes da era Cristã, já faziam uso de todos os meios disponíveis, com a finalidade de aumentar seus desempenhos. Em Medicina Veterinária, há relatos de que na Roma Antiga, a mistura de água e mel (hidromel) era administrada aos cavalos para melhorar o desempenho destes animais nas corridas de biga. No século 17 relata-se a utilização de sementes de anis, mel e outros ingredientes com intuito de melhorar o desempenho atlético dos animais. Mais tarde, cita-se também o uso de café, chá, champanhe e uísque antes das corridas equestres. Na América do Norte, em 1890, treinadores utilizaram pela primeira vez alguns alcaloides de origem vegetal em cavalos, com a mesma finalidade de aumentar a resposta atlética destes animais nas corridas.

A referência pioneira relacionada com a tentativa de coibir o *doping* surgiu em 1666, na Inglaterra, com um regulamento que proibiu o uso de substâncias nas corridas. O primeiro caso positivo de controle antidopagem ocorreu em 1903, quando Bukowski, um químico russo, injetou saliva de cavalo em sapos e observou que estes apresentaram uma resposta de estímulo. Posteriormente, empregou-se no controle antidopagem a prova de Straub, na qual extratos de fluidos biológicos dos cavalos eram injetados em animais de laboratório, em particular, os camundongos, e estes apresentavam respostas características, indicando o *doping*.

Com o passar do tempo o controle antidopagem evoluiu bastante e ainda representa um estimulante desafio aos químicos analistas, pois o trabalho envolve constante pesquisa e atualização de técnicas e equipamentos analíticos.

CONTROLE ANTIDOPAGEM

O controle antidopagem nos esportes equestres tem três finalidades principais:

- Colaborar com a manutenção da saúde e do bem-estar do animal e das pessoas participantes
- Preservar a ética e a confiabilidade dos esportes, garantindo a clareza e a igualdade de condições entre os competidores
- Garantir o aprimoramento da raça.

No Brasil, quando se fala em atividade esportiva controlada em animais, refere-se, em particular, à atividade com cavalos. Nesse sentido, o termo *doping* foi utilizado nos meios turfísticos a partir da década de 1940.

As associações de criadores de equinos no Brasil são regulamentadas pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), nas atividades esportivas e de criação. A Confederação Brasileira de Hipismo (CBH), que é filiada à Federação Equestre Internacional (FEI), regulamenta os esportes equestres, como o salto, o adestramento, o enduro, as rédeas, entre outros. Outras modalidades equestres, como, por exemplo, a baliza, o tambor e o laço, são regulamentadas por Associações de Criadores das Raças e devem seguir as normas instituídas pelo MAPA. As corridas de cavalos são regulamentadas pelo Código Nacional de Corrida (CNC) e também devem seguir as exigências do MAPA.

Por motivos óbvios, as penalidades decorrentes de resultados positivos de *doping* recaem sobre seu responsável oficial, que em cada modalidade varia; por exemplo, na corrida o responsável é o treinador, já no salto e no adestramento é o cavaleiro.

Além do uso de medicações para tentar alterar a capacidade de competir do animal, o fato de modificar ou mascarar defeitos com a finalidade de venda ou seguro também caracteriza a prática denominada de *doping*. Portanto, considera-se *doping* o uso de substâncias químicas que possam alterar de muitas formas o desempenho físico dos cavalos atletas. Assim, o chamado ***doping* positivo** refere-se ao uso de substâncias químicas que elevam o desempenho do animal, com efeito altamente estimulante, administradas poucas horas antes da corrida. O ***doping* negativo** diminui o potencial de desempenho do animal, pois deprime seu sistema nervoso central (SNC). No caso das corridas de cavalos, a finalidade de prejudicar o desempenho do animal geralmente visa manipular financeiramente o jogo (ver adiante, neste mesmo capítulo, mais detalhes sobre estas substâncias). Por outro lado, no salto e no adestramento, o *doping* negativo pode melhorar a resposta atlética de animal excessivamente nervoso.

Também é considerado *doping* o uso não intencional ou acidental de substâncias químicas, que pode ocorrer por desconhecimento da natureza dessas substâncias presentes na formulação de um medicamento administrado ao animal ou por ingestão de alimentos contaminados, como, por exemplo, a presença de teobromina em rações industrializadas que utilizam torta de cacau como conteúdo de fibras em sua formulação.

MEDICAÇÃO E *DOPING*

Dentre os medicamentos mais associados ao *doping* encontram-se principalmente aqueles que interferem nas funções dos sistemas respiratório, cardiovascular e musculoesquelético, seguidos dos estimulantes e depressores do SNC, os anti-inflamatórios e os analgésicos. Há, ainda, a utilização de medicação tópica que está associada ao *doping*, como, por exemplo, a capsaicina e a di-hidrocapsaicina, que são dois capsaicinoides encontrados em várias pimentas; por meio dessa substância, objetiva-se como efeito principal a analgesia e a dessensibilização da pele, das articulações e dos músculos. Porém, esses princípios ativos, quando aplicados sob fricção na pele ou quando este local sofre um trauma, mesmo sendo pequeno, provocam grande efeito doloroso. Por causa disso, na Olimpíada de Pequim, realizada em 2008, cujas provas de hipismo foram realizadas em Hong Kong, suspeitou-se de que a capsaicina estivesse sendo empregada em vários cavalos de salto; assim, uma mistura contendo capsaicina estaria sendo aplicada nas canelas (osso metacarpiano principal e/ou osso metatarsiano principal) destes animais, visando exacerbar a dor quando do toque do membro nos obstáculos. Desta maneira, o medo da dor faria o animal aumentar seu desempenho, evitando o toque nos obstáculos. Nesses jogos foram detectados aqueles animais nos quais se utilizou tal substância e os atletas foram desclassificados.

A utilização de meios físicos empregados como *doping* também já foi descrita. É o caso do emprego do aparelho de “ondas de choque” (*shock wave therapy*), que promove grande efeito analgésico local. Esse recurso é permitido somente 5 dias antes da primeira inspeção veterinária, que é considerado o momento formal que pontua o início do evento da CBH, o qual segue as normas da FEI; nessa inspeção, médicos-veterinários oficiais fazem a identificação do animal por meio do seu passaporte ou de documento reconhecido, e a avaliação clínica do cavalo.

Deve ser salientado, por outro lado, que o cavalo atleta pode receber tratamento medicamentoso que

contenha "substâncias proibidas" para as competições. Mas para isso, o médico-veterinário deve conhecer o **período de depuração** (também chamado de período de depleção ou, em inglês, *clearance*) do medicamento. Esse período é o intervalo de tempo entre a suspensão da medicação até o momento da competição, para que resíduos da "substância proibida" ou seus metabólitos não sejam encontrados no material biológico coletado do cavalo atleta.

O tempo de eliminação praticamente total de uma determinada substância química é estimado entre 4 e 5 meias-vidas (t½); este tempo também é chamado de *t wash out* (para detalhes, ver *Capítulo 4*). Essa informação pode auxiliar o médico-veterinário quanto ao período que deverá ser suspenso o tratamento, visando evitar a detecção da substância no exame *antidoping*. Por esta razão, é muito importante que o médico-veterinário conheça as características farmacocinéticas do medicamento para estabelecer uma conduta terapêutica adequada e sem riscos nas proximidades das competições, evitando, assim, a positividade no exame *antidoping*.

Dois outros conceitos têm importância no controle antidopagem: **período de detecção** e **tempo de espera** (*withdrawal time*). O período de detecção é o tempo transcorrido desde a interrupção do uso do medicamento até a obtenção do primeiro resultado negativo na amostra biológica. O tempo de espera é o tempo necessário, após a administração do medicamento, para que sua concentração alcance níveis compatíveis com o limite de detecção fixado no método analítico empregado. Alguns fatores devem ser considerados ao estimar o tempo de espera:

- Dose administrada
- Sensibilidade do teste analítico
- pH e volume da urina coletada
- Vias de administração.

O Quadro 65.1 mostra alguns conceitos básicos ligados à farmacocinética. O Quadro 65.2 mostra o período de detecção de medicamentos contidos na lista da FEI e o Quadro 65.3 mostra o período de detecção de vários medicamentos comumente empregados em cavalos e que podem estar associados ao *doping*.

QUADRO 65.1 Alguns conceitos básicos ligados à farmacocinética.

Depuração (*clearance*)	É o volume de plasma do qual foi removida a substância química por unidade de tempo. A depuração pode ser feita por via urinária, via biliar, pelos pulmões, intestinos, fígado ou outros órgãos. A **depuração total** corresponde aos conjuntos das depurações parciais. A **depuração renal** representa o volume de plasma depurado de uma substância pelos rins por unidade de tempo
Meia-vida (t½)	É o tempo necessário para que a concentração plasmática de determinada substância se reduza à metade
Tempo de eliminação (*t wash out*)	O tempo de eliminação praticamente total de determinada substância química é estimado entre 4 e 5 meias-vidas
Volume aparente de distribuição (Vd)	É o volume de líquido necessário para conter a quantidade total de um medicamento no organismo na mesma concentração presente no plasma
Período de detecção	É o tempo transcorrido desde a interrupção do uso do medicamento até a obtenção do primeiro resultado negativo na amostra biológica
Tempo de espera (*withdrawal time*)	É o tempo necessário, após a administração do medicamento, para que sua concentração atinja níveis compatíveis com o limite de detecção fixado no método analítico empregado.

QUADRO 65.2 Período de detecção de medicamentos contidos na lista da Federação Equestre Internacional (FEI).

Princípio ativo	Medicamento	Posologia	Número de cavalos	Período de detecção em horas (dias)
Betametasona	Celestone® (Mantecorp)	300 mg dose total em 2 aplicações, IA	8	168 (7 dias)
Cetoprofeno*	Ketofen® (Merial Animal Health)	2,2 mg/kg, 5 dias, 1 vez/dia, IV	6	96 (4 dias)
Clembuterol**	Ventipulmin® (Boehringer)	0,8 µg/kg, 8 dias, 4 vezes/dia, VO	6	168 (7 dias)
Dembrexina	Sputolysin® (Boehringer)	0,3 mg/kg, 9 doses em intervalo de 12 h, VO	6	120 (5 dias)
Detomidina	Domosedan® (Orion Pharma)	0,02 mg/kg, IV	10	48 (2 dias)
Dexametasona		10 mg fosfato dissódico, IV	6	48 (2 dias)
Dipirona**	Vetalgin® (Intervet)	30 mg/kg, IV	10	72 (3 dias)
N-butil escopolamina	Buscopan® Simples	0,3 mg/kg, IV	6	24 (1 dia)
Fenilbutazona	Equipalazone® (Arnolds)	4,4 mg/kg, 5 dias, 2 vezes/dia, VO	2	168 (7 dias)
	Phenylarthrite® (Vetoquinol)	8,8 mg/kg, IV	6	168 (7 dias)
	Equipalazone® (Intervet)	8,8 mg/kg, 2 vezes no 1º dia + 4,4 mg/kg, 2 vezes/dia durante 10 dias, VO	6	168 (7 dias)
Flunexina**	Finadyne® (Schering-Plough)	1 mg/kg, IV	4	144 (6 dias)
Lidocaína		60 a 300 mg, SC	6	48 (2 dias)
Meloxicam	Maxicam® gel (ouro-fino)	0,6 mg/kg, 14 dias, VO	8	72 (3 dias)
Mepivacaína	Intra-Epicaine® (Arnolds)	0,07 a 0,09 mg/kg (2 mℓ/40 mg), SC	6	48 (2 dias)
		0,28 a 0,35 mg/kg (8 mℓ a 160 mg), SC (pescoço)	6	48 (2 dias)
Triancinolona	Kenacord® retard 40 (40 mg/mℓ)	12 mg, IA	6	168 (7 dias)

IA: via intra-articular; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea; VO: via oral. *O tratamento tópico com cetoprofeno aumenta o tempo de detecção. Não se recomenda o tratamento tópico. **Estudos mostram que esse medicamento eliminado nas fezes do cavalo pode contaminar a baia, e, assim, prolongar o seu tempo de detecção. Por isso é essencial que a baia seja limpa diariamente e a serragem trocada, principalmente quando a medicação for administrada por via oral.

QUADRO 65.3 Período de detecção de alguns medicamentos comumente utilizados em cavalos.

Medicação	Dose	Via	Período de detecção
Acepromazina	10 a 30 mg	IM, IV	36 a 72 h
	10 a 50 mg	VO	24 a 96 h
Paracetamol	10 mg	VO	96 h

Ácido aminocaproico	2,5 a 5 g	IV	48 h
Ácido etacrínco	50 mg	IV	36 h
Ácido meclofenâmico	1 g	VO	48 a 72 h
Ácido mefenâmico	2 g	VO	48 h
Ácido tiaprofênico	2,4 g	VO	120 h
Ácido tiossalicílico	1 g	IM, IV	30 h
Atropina	15 mg	IV	24 h
Azaperone	40 mg	IM	36 h
Betametasona	25 a 35	IM	1 a 7 dias
Boldenona	250 mg	IM	28 dias
Bromexina	0,3 mg/kg	VO	7 dias
Bupivacaína	80 mg	IM	24 h
Butorfanol	20 a 50 mg	IV	72 h
Carisoprodol	350 mg	VO	72 h
Carprofeno	0,7 mg/kg	IV	20 dias
Cetamina	700 mg	IV	48 a 120 h
Cetoprofeno	1 a 1,2 g	IV	48 a 120 h
Cetotifeno	20 mg	VO	36 h
Cimetidina	4 g	VO	48 h
Clorprocaína	80 mg	Infiltração	24 h
Clorfeniramina	75 mg	IM	72 h
Clorpromazina	100 mg	IM	96 h
Cimetidina	4 g	VO	48 h
	400 mg	VO	24 h
Clanobutina	4,5 g	IV	72 h
Clembuterol	0,3 a 0,4 mg	IM, IV	72 a 120 h
	0,8 mg	VO	3 a 4 dias
Clomipramina	500 mg	VO	120 h
Cobre	200 mg	VO	120 h
Cromoglicato	80 mg	Nebulização	24 h
Dantroleno	1 g	VO	36 h

Dembrexina	150 mg	VO	72 h
Detomidina	5 a 20 mg	IV	36 a 72 h
	5 mg	IM	48 h
Dexametasona	10 a 25 mg 80 a 220 mg 20 a 25 mg	IM, IV, VO Nebulização de depósito	24 h 24 h > 14 dias
Dextrometorfano	300 mg	VO	96 h
Diazepam	10 mg	IM	120 h
Diclofenaco	400 mg	VO	36 h
Diflunisal	5 g	VO	96 h
Dimetilsulfóxido (DMSO)	19 a 50 g	VO, IV, Tópico	36 a 72 h
Difenidramina	250 a 500 mg	IM, VO	48 h
Dipirona	7,5 g 7,5 a 10 g	IM IV	36 a 120 h 48 a 120 h
Difilina	5 g	VO	> 30 dias
Doxapram	2,5 g	IV	48 h
Efedrina	200 a 300 mg	IM, VO	36 a 48 h
Eltenac	0,5 mg/kg	IV	7 h
Ergonovina	2 a 4 mg	IV	36 a 60 h
Escopolamina	0,3 mg/kg	IV	24 h
Estanozolol	250 mg	IM	72 h
Etacrinico, ácido	50 mg 200 a 400 mg	IV VO	36 h 48 h
Etodolaco	2 g	VO	96 h
Famotidina	200 mg	VO	72 h
Fenotiazina	4,75 g	VO	96 h
Fentanila	0,04 mg/kg	IM	48 h
Floctafenina	2 g	VO	96 h
Flunixino	500 mg	IM, IV, VO	48 a 72 h
Flunisolida	2 mg	Inalatório	6 h
Fluorprednisolona	15 a 24 mg	IM	48 h

Flubiprofeno	2 g	VO	60 h
Fluticasona	2 mg	Inalatório	14 h
Furosemida	150 a 400 mg 24 mg/kg 2 g	IM, IV IM, IV VO	24 h 60 a 72 h 36 h
Glicopirrolato	2 mg	IM, IV	36 a 48 h
Glicosaminoglicano	250 mg	IA	24 h
Guaifenesina	2 m g	IV, VO	24 h
Heptaminol	100 mg	IM	72 h
Heparina	10 UI/kg 40 UI/kg	IV IV	48 h 96 h
Hialuronato sódico	20 mg	IA	24 h
Hidroclorotiazida	100 a 225 mg	IV, VO	60 h
Hidrocortisona	5 a 75 mg	IA, IM, tópico	96 h
Hioscina	40 mg	IV	24 h
Ibuprofeno	12 g	VO	48 h
Imidocarb	1,2 g	IM	28 h
Indapamida	40 mg	VO	48 h
Indometacina	1 g	VO	48 h
Ipratrópio	180 a 300 ng	Inalatório	24 h
Isoflupredona	15 a 24 mg	IM	48 h
Isoxsuprina	300 mg	VO	36 h
Lidocaína	150 a 40 mg	IM, SC, tópica, infiltração	36 a 72 h 24 h
Lisina, acetilsalicilato	10 g	IV	48 h
Meclofenâmico, ácido	1 g	VO	48 h
Meloxicano	90 mg	VO	48 h
Mepivacaína	300 a 400 mg 395 µg/kg	IM, SC, IA SC	48 h 108 h
Meprobamato	200 a 400 mg	VO	72 h
Metandriol	375 mg	IM	38 a 42 dias
Metadona	0,05 mg/kg	IV	48 h

Metocarbamol	5 g	IV, VO	24 h
	5 a 25 mg/kg	IV	72 h
Metilprednisolona	100 a 640 mg 200 a 400 mg	IM, IA Depósito	96 h > 44 dias
Morfina	0,5 mg/kg	IV	48 h
N-acetilcisteína	5 a 10 mg/kg	VO	24 h
Nabutenona	5 g	VO	96 h
Nandrolona	250 a 470 mg	IM	> 60 dias
Naproxeno	2 a 4,5 g	VO	96 h
Nedocromila	16 mg	Máscara	24 h
Neostigmina	0,02 mg/kg	SC	24 h
Niquetamina	3 g	IV	96 h
	10 mg/kg	IM	96 h
Omeprazol	2 g	VO	24 h
Orfenadrina	30 mg	IV	72 h
	100 mg	VO	72 h
Orgoteína	5 mg	IM	24 h
Oxaprosin	4,8 g	VO	120 h
Oxifenbutasona	4 g	VO	48 h
Oxazepam	100 mg	VO	5 dias
Penicilina G procaína	2 a 6 milhões UI	IM, VO, tópica	60 h a 17 dias
Pentazocina	0,68 mg	IM	72 h
Pentoxifilina	2 a 4 g	VO	48 h
Petidina	2 mg	IM	72 h
Pirilamina	500 a 750 mg	IM, VO	36 h
Piroxicam	100 mg	VO	72 h
Prednisona	75 a 100 mg	IV	24 h
	0,5 a 1,0 g	VO	24 h
Prilocaína	400 mg	IM, SC	48 h
Procaína	80 a 1.600 mg	Infiltração	48 h
Promazina	250 a 900 mg	IM, VO	96 h

Prometacina	2 mg/kg	IV	24 h
	2 mg/kg	VO	48 h
Ranitidina	3 g	VO	48 h
Raptopamina	300 mg	VO	24 h
Reserpina	0,5 a 2 mg	VO	6 dias
Rofecoxibe	0,5 mg/kg	VO	72 h
Romifidina	10 a 50 mg	IV	36 h
	100 µg/kg	IV	72 h
Salicílico, ácido	11,7 g	VO	24 h
	8,38 g	Tópico	6 h
Salbutamol	0,8 mg	Máscara	24 h
Salmeterol	0,25 mg	Máscara	24 h
Sulindac	1 g	VO	96 h
Tenoxicam	200 mg	VO	48 h
Teobromina	3 g	VO	96 h
Teofilina	1,5 g	IV	96 h
	6 g	VO	7 dias
Terbutalina	1 a 40 mg	SC, VO	72 h
Testosterona	125 a 600 mg	IM de depósito	21 dias
Tetracaína (anestésico local)	5 a 20 mg	Tópico	96 h
Tiaprofenico ácido	2,4 g	VO	5 dias
Tilemetina	3 a 6 g	IM	72 h
Tiosalicilato de sódio	1 g	IV	30 h
		IM	48 h
Triancinolona	24 a 30 mg	IM	24 a 96 h
	24 mg	IA de depósito	9 a 15 dias
Triclormetiazina	100 a 200 mg	VO	24 a 36 h
Trifelenamina	400 mg	IM	24 h
Trimepracina	375 mg	VO	48 h
Valeriana	3 g	VO	36 h

Vedaprofeno	1 g	VO	48 h
Xilazina	500 mg a 1 g	IM, IV	24 a 72 h
Zomepirac	0,5 a 1 g	VO	96 h

IA: via intra-articular; IM: via intramuscular; IV: via intravenosa; SC: via subcutânea; VO: via oral

CLASSIFICAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS ENVOLVIDAS NO *DOPING*

As substâncias químicas envolvidas no *doping* podem ser classificadas em substâncias que elevam, diminuem ou restituem o potencial de desempenho do animal e como substâncias químicas de uso não intencional ou acidental.

Inicialmente, considerando a interferência no desempenho do animal, temos a classificação a seguir.

Substâncias químicas que elevam o potencial de desempenho

Neste grupo encontram-se as substâncias químicas de rápido efeito estimulante e aquelas que são administradas na forma de tratamento.

Substâncias químicas de rápido efeito estimulante

Geralmente são administradas cerca de duas horas antes da corrida. Esses estimulantes do SNC são classificados em:

- Estimulantes de ação predominante no córtex, como as xantinas (cafeína), a anfetamina, a metanfetamina, o metilfenidato e a cocaína. Essas substâncias diminuem a sensação de fadiga, aumentam a atividade motora e levam à excitação
- Estimulantes bulbares, como algumas xantinas (teofilina), a niquetamina e o doxapram, que são analépticos respiratórios. Essas substâncias não são seletivas: aumentam a ventilação pulmonar e também exercem efeitos estimulantes em outras áreas do SNC
- Estimulantes medulares, como estricnina, que é uma substância de uso proscrito no Brasil.

Nesse grupo de substâncias que aumentam o desempenho, para os equinos devem ser considerados também os hipnoanalgésicos (opioides), como a morfina, a codeína, o butorfanol e a fentanila. Esses medicamentos, quando empregados em doses cerca de 10 vezes inferiores à dose terapêutica, provocam aumento da atividade motora nessa espécie animal.

Substâncias químicas administradas terapeuticamente

Têm o objetivo de fortalecer o animal, como os esteroides anabolizantes, empregados, em algumas situações, para auxiliar na recuperação dos animais acometidos de enfermidades debilitantes.

Substâncias químicas que diminuem o potencial de desempenho do animal

Deprimem o SNC, produzindo o denominado *doping* negativo. Estão contidos neste grupo os:

- Relaxantes musculares de ação central, como a guaifenesina, a xilazina e a detomidina
- Tranquilizantes maiores, como a acepromazina
- Tranquilizantes menores, como os benzodiazepínicos.

Essas substâncias químicas, em doses terapêuticas, diminuem a capacidade atlética do animal e têm a finalidade de prejudicar seu desempenho, geralmente, visando à manipulação do jogo, no caso da corrida. Por outro lado, em doses menores, estes medicamentos podem auxiliar o desempenho do animal extremamente excitado, possibilitando-lhe competir com maior eficiência no salto e até no adestramento.

Substâncias que restituem o potencial de desempenho de um animal temporariamente afetado por acidente ou doença

Nesse grupo incluem-se:

- Medicamentos anti-inflamatórios esteroidais, como a dexametasona, e os não esteroidais, como a fenilbutazona e a flunixino meglumina
- Analgésicos, como a dipirona
- Furosemida, um diurético de alça.

Os anti-inflamatórios e os analgésicos atuam diminuindo as dores articulares, musculares e ósseas, e a furosemida minimiza os episódios de epistaxe durante as provas.

Há ainda anestésicos locais, como a lidocaína e a procaína, e agentes neurolíticos, como o álcool etílico e o fenol, que bloqueiam ou destroem as estruturas nervosas responsáveis pela condução do estímulo doloroso.

As substâncias químicas de uso não intencional ou acidental associadas ao *doping* são aquelas, por exemplo, presentes na ração do animal ou na medicação, cuja presença se desconhece. É o caso da presença de teobromina em rações industrializadas que contêm torta de cacau como conteúdo de fibras em suas formulações. Outro exemplo seriam as contaminações causadas por substâncias químicas em baias, cochos, serragem da cama do animal, água etc. Isso acontece como o uso de isoxsuprina – medicamento que produz vasodilatação periférica por efeito direto na musculatura vascular lisa, primariamente apenas no músculo esquelético, com pouco efeito no fluxo sanguíneo cutâneo – quando misturada na ração, na forma de pó. Essa substância torna-se alta fonte de contaminação da baia e de utensílios, detectando-se sua presença por até 10 semanas após a interrupção de tratamento.

Há substâncias que podem mascarar a análise, dificultando a identificação de substâncias ilícitas presentes na amostra biológica. São exemplos a furosemida e outros diuréticos, a dipirona, as formulações medicamentosas contendo polietilenoglicol ou tiamina (vitamina B1), tanto de uso tópico como injetável, as sulfas, a trimetoprima etc. Os diuréticos podem “diluir” substâncias ilícitas presentes na urina, dificultando sua detecção no exame *antidoping*. O polietilenoglicol, por exemplo, está presente em diversas formulações medicamentosas disponíveis no comércio, inclusive em vários medicamentos proibidos ou controlados. Essa substância promove o aparecimento de uma mancha na placa de cromatografia em camada delgada (CCD), o que pode mascarar a presença de outras substâncias na amostra biológica.

Existem ainda outros procedimentos ilícitos, que atuariam por mecanismos mistos, como a autotransfusão de sangue (que promove o aumento artificial de captação, transporte e aporte de oxigênio para os tecidos) e o uso de bicarbonato de sódio. Neste último caso, o bicarbonato de sódio, quando empregado em grandes doses, aumenta a capacidade de tamponamento do sangue e dos fluídos extracelulares do tecido muscular, acelerando a remoção dos íons hidrogênio dos músculos, com consequente retardo da sensação de fadiga. O bicarbonato de sódio é fornecido para o animal por meio de sonda nasogástrica (vulgarmente chamado de *milkshake*), visando melhorar o desempenho do animal, especialmente em corridas de longa distância.

À medida que as técnicas de análise dos laboratórios se tornam mais refinadas, substâncias que não eram detectadas no passado passam a ser encontradas em concentrações ínfimas no organismo dos animais. Com isso, cuidados adicionais com o manejo e alimentação de animais de competição se tornaram necessários para evitar a detecção de substâncias inesperadas no exame *antidoping*. Para auxiliar na distinção entre a administração indevida e a ingestão natural, foi definido internacionalmente um limite máximo permitido em urina e sangue dos animais para algumas substâncias. É o caso, por exemplo, dos seguintes medicamentos anti-inflamatórios: ibuprofeno, flunixino meglumina, fenilbutazona, meloxicam e naproxeno. Isso se deveu a um estudo de contaminação ambiental que avaliou a presença de anti-inflamatórios na serragem da cama das baias de animais tratados com flunixino meglumina, fenilbutazona e naproxeno. Observou-se que a urina depositada na serragem da baia do cavalo tratado era capaz de tornar positivo o exame de um cavalo que não recebeu o medicamento, mas que utilizou a mesma cama da baia. Por isso, recomenda-se que animais de competição que estejam em tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais ou outros medicamentos devem ter a cama trocada diariamente.

Outras medidas preventivas também podem ser adotadas para evitar a contaminação ambiental; por exemplo, o isolamento do animal em tratamento, o oferecimento de alimentação por último e com balde exclusivo, e o cuidado na administração do medicamento para não espalhá-lo em outras baias (por intermédio de calçados, cobertas, baldes, mãos).

SISTEMA DE COLETA E TÉCNICAS DE DETECÇÃO DE SUBSTÂNCIAS

Os diferentes regulamentos indicam a coleta de urina e/ou sangue, algumas vezes *swabs* de secreções ou *swab* de um local específico dos cavalos competidores e também o pelo destes animais para serem submetidos ao exame *antidoping*. Esse exame é obrigatório para os vencedores; os demais competidores são escolhidos por meio de seleção feita em conjunto com juízes, comissão/delegação veterinária e o responsável pela coleta do material. O exame *antidoping* pode ser também feito em um animal-alvo, caso exista uma indicação específica. De acordo com a FEI, qualquer animal pode ser indicado ao exame *antidoping* em qualquer evento dessa Federação.

A equipe do setor de coleta, composta por médicos-veterinários e auxiliares reconhecidos oficialmente para esta tarefa, realiza a coleta das amostras antes e/ou depois da competição. Cabe ao médico-veterinário garantir que a amostra coletada pertença ao animal indicado, o que é feito por meio da comparação do animal com sua resenha gráfica; em alguns casos, os animais já apresentam *microchip,* pelo qual são identificados por meio de leitora específica.

Em eventos oficiais organizados pela FEI, para cada cavalo atleta há um *kit* exclusivo de amostragem, contendo etiquetas para identificação do material, luvas, frascos com tampões de segurança para coleta de urina, agulhas e tubos para coleta do sangue. Esse material fica acondicionado em uma caixa lacrada com um código de segurança específico. Preconiza-se que o médico-veterinário oficial colete primeiro a amostra de urina e depois a amostra de sangue. Em alguns casos, não é possível coletar volume de urina adequado e, nessa situação, há a opção de ser utilizada apenas a amostra de sangue.

A amostra coletada é dividida em duas partes: uma é destinada para análise de prova (amostra A) e a outra para a contraprova (amostra B); ambas são devidamente identificadas. O responsável pela coleta deve preencher uma documentação oficial com os selos e os rótulos que identifiquem cada amostra, as quais são embaladas e lacradas. O processo de análise química leva de 7 a 21 dias para ser concluído. No caso de se constatar a presença de substância proibida, é feita a análise da contraprova, na presença dos responsáveis pelo animal, podendo ser acompanhados de um perito por eles indicado. O animal será considerado dopado somente se a análise da contraprova confirmar o resultado da prova. A Figura 65.1 ilustra o *kit* de coleta utilizado nos eventos organizados pela FEI ou da CBH. A Figura 65.2 ilustra o material empregado para coleta de amostra para submissão ao exame *antidoping*, realizado nas corridas.

Deve ser salientado que o aspecto legal, a segurança e a integridade da amostra são de responsabilidade exclusiva do médico-veterinário e é nesta etapa que se inicia a cadeia de custódia das amostras que serão analisadas. Se ocorrerem falhas nesse procedimento, as amostras não poderão ser analisadas.

Os cuidados envolvidos desde a coleta, a identificação do cavalo e das amostras e o preenchimento de documentação dentro das normas vigentes são fundamentais para garantir a lisura do procedimento. Esses cuidados, por sua vez, têm continuidade com o armazenamento e a conservação da amostra até o destino ao laboratório para a execução das análises.

O laboratório que recebe a amostra deve estar capacitado para realização das análises químicas, contando com equipamentos adequados e pessoal treinado para execução dos ensaios. Em alguns países, recomenda-se que o laboratório siga as normas da ISO/IEC 17025 (no Brasil, a ABNT NBR ISSO/IER 17025, “Requisitos gerais para a competência de laboratórios de ensaio e calibração”) para a realização dos ensaios. A Figura 65.3 ilustra alguns equipamentos de uso comum em laboratórios que fazem o controle antidopagem em cavalos.

5513322
BEREG-Horse-KIT

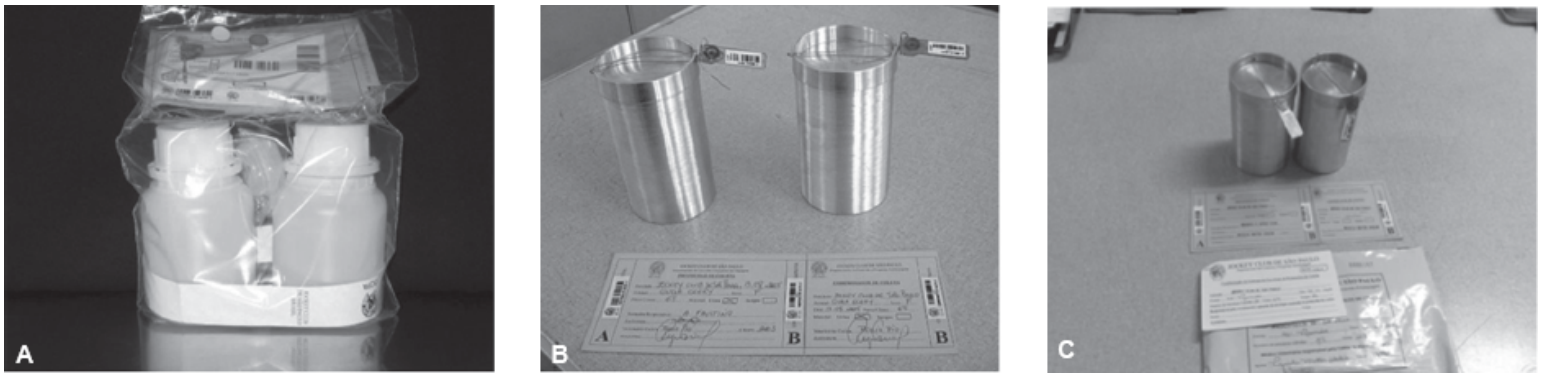
roderma
desinfect
5513322
5513322
5513322
BEREG-KIT
5513322
BEREG-Horse KIT

■ **Figura 65.1** Ilustrações dos *kits* de coleta de urina e sangue empregados em eventos da Federação Equestre Internacional (FEI) ou da Confederação Brasileira de Hipismo (CBH).

As análises de controle antidopagem têm como objetivo, em uma primeira etapa denominada triagem, a detecção de anormalidade na amostra biológica, seguida pela identificação química desta. Na triagem, emprega-se metodologia analítica abrangente, sensível, rápida e de custo acessível. Para a confirmação da identidade da substância, sempre que possível, utilizam-se técnicas que forneçam informações estruturais da molécula.

As técnicas mais utilizadas internacionalmente com o propósito de triagem pelos laboratórios de controle de dopagem de cavalos são os testes imunológicos, em particular, o ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) e as técnicas de cromatografia a gás (CG) com detector espectrométrico de massas (CG-MS) e cromatografia a líquido de alta eficiência (CLAE ou HPLC – *high performance liquid chromatography*). Atualmente, também se utiliza a técnica de cromatografia a líquido com detector espectrométrico de massa (CL-MS).

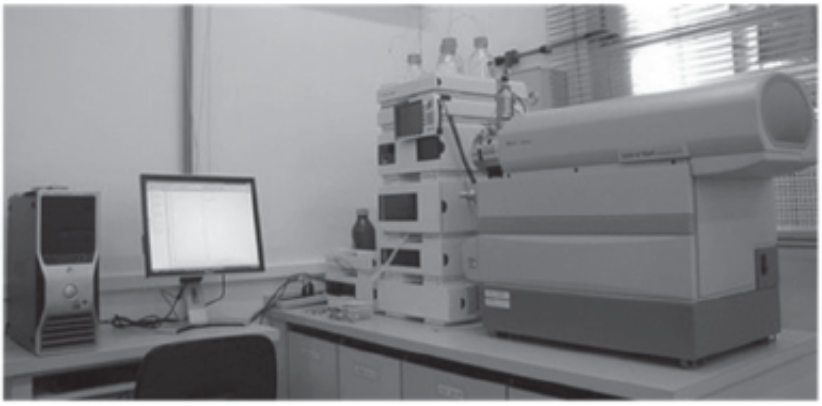
O teste de ELISA no processo de triagem tem as vantagens de ser altamente sensível, necessitar de pequeno volume de material biológico, dispensar processos prévios de tratamento da amostra, permitir automação e ser de baixo custo. Quanto à cromatografia, é um método físico-químico de separação, que com a introdução do detector de massas, permitiu que houvesse um grande avanço na etapa de identificação em análises químicas.



■ **Figura 65.2** Ilustrações do *kit* de coleta, do acondicionamento da amostra biológica em duplicata e da documentação para o exame *antidoping* realizado no Jockey Clube de São Paulo. **A.** *Kit* de coleta. **B.** Amostras lacradas com protocolo e comprovante de coleta preenchidos. **C.** Amostras já lacradas com toda documentação exigida preenchida.

Cromatógrafo a líquido de alta eficiência com detector de ultravioleta (HPLC-UV)

Cromatógrafo a gás com espectrometria de massa (CG-MS)



Cromatógrafo a líquido com espectrometria de massa sequencial (HPLC-MS/MS)

■ **Figura 65.3** Ilustração de alguns equipamentos empregados para a análise das amostras biológicas submetidas ao exame *antidoping*.

O Quadro 65.4 resume a sensibilidade de vários métodos analíticos, e o Quadro 65.5 apresenta alguns conceitos gerais relacionados com os exames *antidoping*.

A Figura 65.4 apresenta o fluxograma empregado pela FEI para o controle de dopagem.

REGULAMENTOS ADOTADOS EM PROVAS EQUESTRES NO BRASIL

A grande maioria das provas equestres (excetuando-se as corridas) é regida pela FEI. Essa entidade é responsável pela elaboração de uma lista atualizada periodicamente, que contém as substâncias banidas e de uso controlado. A última lista (editada em 17 de novembro de 2014) contém 975 substâncias proibidas (*banned substances*) e 114 substâncias de uso controlado (*controlled medication*); essa lista pode ser consultada na *homepage* da FEI (www.fei.org/fei/cleansport). A presença indevida de qualquer substância no organismo do animal no momento da competição caracteriza *doping*. Para efeito das corridas, essas substâncias são classificadas em duas classes de medicação:

- **Medicação classe A**: agentes que podem influenciar a *performance* aliviando a dor, sedando, estimulando ou produzindo/modificando outros efeitos fisiológicos ou comportamentais; inclui:
  - Anestésicos locais
  - Estimulantes cardíacos simpatomiméticos
  - Estimulantes centrais e respiratórios
  - Clembuterol e outros broncodilatadores e produtos usados no tratamento de doença das vias

respiratórias recorrente (RAD)
  - Anti-inflamatório não esteroidal e/ou seus meta-bólitos
  - Corticosteroide
  - Sedativos ou tranquilizantes indicados para uso em equinos, incluindo anti-histamínicos, tiamina, valeriana e outros produtos à base de plantas não mencionadas como substâncias proibidas
  - Relaxantes musculares, incluindo metocarbamol e propantelina
  - Anticoagulantes, incluindo heparina ou varfarina e outras substâncias de estrutura química ou efeito biológico similar
- **Medicação classe B**: substâncias que têm limitado potencial de reforço da *performance* ou às quais os cavalos podem ter sido acidentalmente expostos, incluindo determinados contaminantes da dieta. São:
  - Isoxsuprina
  - Dimetilsulfóxido (DMSO) quando acima do limite
  - Mucolíticos e antitussígenos (bromexina e outras substâncias com estrutura química ou efeitos biológicos similares)
  - Terpinas e contaminantes inorgânicos (outros além dos detectados em pele ou *swabs*)
  - Evacuantes (sulfato de magnésio e outras substâncias com estrutura química ou efeito biológico semelhantes).

QUADRO 65.4 Sensibilidade dos métodos analíticos.

Método		Limite mínimo de detecção
Cromotografia a líquido de alta eficiência (CLAE ou HPLC)		
Detecção por ultravioleta visível		10 a 100 ng/mℓ
Detecção por fluorescência		< 1 a 10 ng/mℓ
Detecção eletroquímica		0,05 a 10 ng/mℓ
Cromatografia a gás (CG)		
Detecção por ionização de chama		500 a 5.000 ng/mℓ
Detecção por captura de elétrons		0,01 a 1 ng/mℓ
CG com detector espectrométrico de massas (CG-MS)		
Detecção por impacto de elétrons	Monitoramento iônico total	100 a 500 ng/mℓ
	Monitoramento de íons selecionados	1 a 100 ng/mℓ
Detecção por ionização química	Método íon positivo	10 a 100 ng/mℓ
	Método íon negativo	1 a 10 ng/mℓ
HPLC com espectrometria de massas sequencial (HPLC-MS/MS)		< 1 ng/mℓ
ELISA		0,1 a 100 ng/mℓ

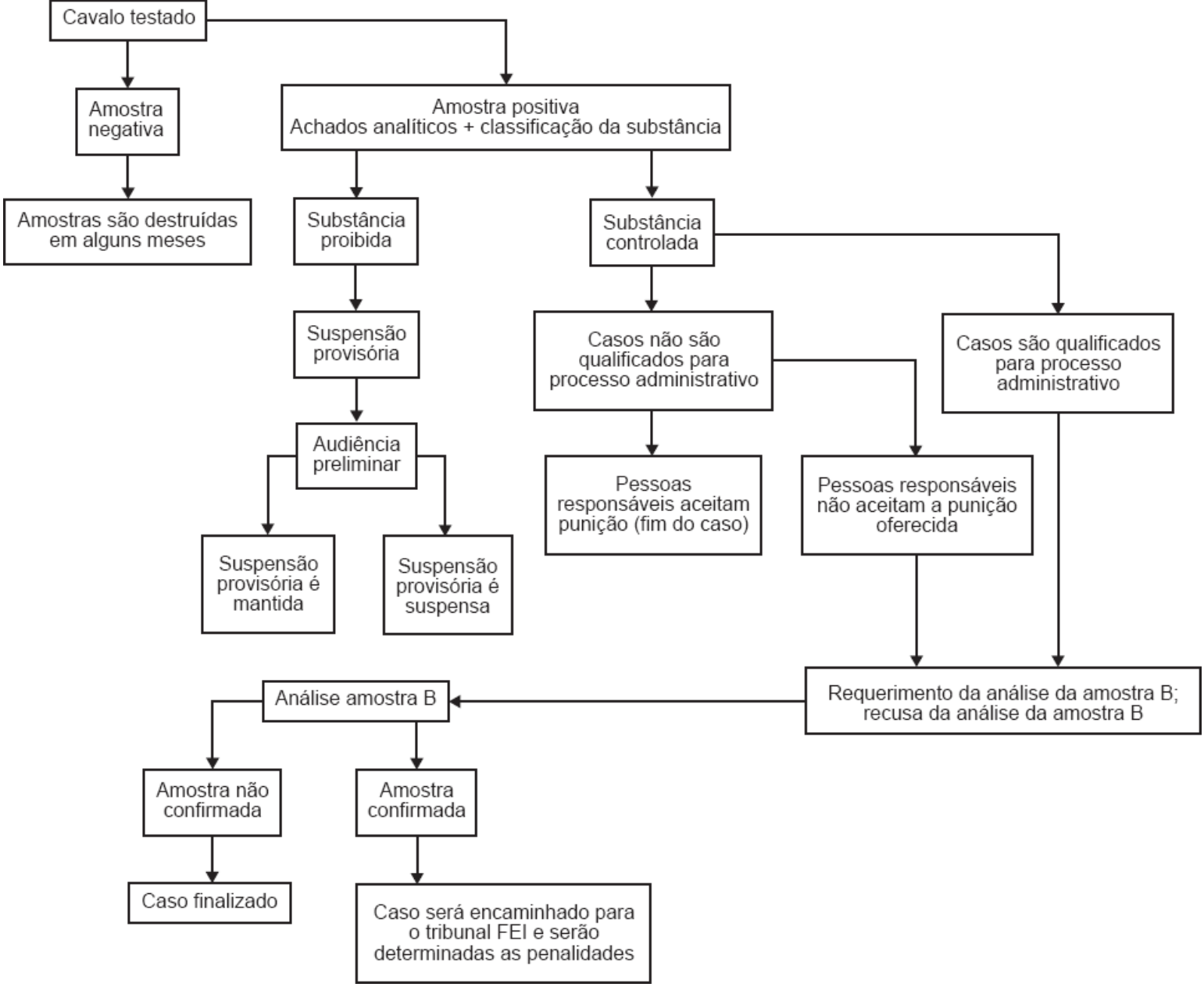
QUADRO 65.5 Alguns conceitos básicos relacionados com os exames *antidoping*.

Testes de triagem	Usados para detectar a presença de determinadas substâncias ou classe de substâncias na amostra biológica. Estes

	métodos são usados para selecionar as amostras potencialmente positivas e têm como características principais a abrangência, a sensibilidade, a praticidade e o custo relativamente baixo
Testes de confirmação	Fornecem a identificação inequívoca da substância, prevenindo os resultados falso-positivos. Têm como características principais a especificidade e a seletividade
Método analítico quantitativo	É o procedimento que visa detectar a presença/ausência da substância de interesse na amostra biológica
Método analítico quantitativo	É o procedimento que visa determinar a concentração da substância de interesse na amostra biológica
Especificidade e seletividade	É a capacidade que o método tem de medir exatamente um composto em presença de outros componentes tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz
Linearidade	É a capacidade de uma metodologia analítica de demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado
Precisão	A precisão é a avaliação da proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra. Esta é considerada em três níveis: repetibilidade (precisão intracorrida analítica); precisão intermediária (precisão intercorridas analíticas); e reprodutibilidade (precisão interlaboratorial)
Limite de detecção	Limite de detecção é a menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectado, porém não necessariamente quantificado, sob as condições experimentais estabelecidas
Limite de quantificação	É a menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis sob as condições experimentais estabelecidas. O limite de quantificação é um parâmetro determinado, principalmente, para ensaios quantitativos de impurezas, produtos de degradação em fármacos e produtos de degradação em formas farmacêuticas e é expresso como concentração do analito (p. ex., porcentagem p/p ou p/V, partes por milhão) na amostra
Exatidão	A exatidão de um método analítico é a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro

Também é proibida a dessensibilização ou a hipersensibilização de qualquer membro locomotor ou parte deles temporária ou permanentemente por quaisquer meios. O grau de sensibilidade da pele será avaliado pelos fundamentos clínicos e algumas vezes com a utilização da termografia (método que avalia quantitativamente a temperatura corpórea), e será julgado pela Comissão Veterinária ou por médicos-veterinários especificamente designados para esse fim. Como exemplo, cita-se a utilização de capsaicina nas canelas (osso metacarpiano principal e/ou metatarsiano principal), como ocorrido na Olimpíada de 2008 em Hong Kong.

Existe uma curta lista de medicações que não são consideradas substâncias proibidas, desde que seja obtida uma autorização prévia. Esta lista inclui antimicrobianos (exceto a penicilina procaína); medicamentos antiparasitários (exceto o levamisol); e três agentes em geral usados para prevenir ou tratar úlceras gástricas: o omeprazol, a ranitidina e a cimetidina. São permitidos também fluidos de reidratação (atualmente é autorizado volume mínimo cinco litros) e oxigênio. No mesmo sentido, o altrenogest (Regumate® – marca registrada da Intervet), que é um medicamento comumente empregado em éguas com distúrbios comportamentais; este pode ser empregado em éguas com prévia comprovação de problemas comportamentais devido ao ciclo estral, seguindo a dosagem e a duração do tratamento recomendadas pelo fabricante. Em eventos oficiais, regulados pela FEI, é indispensável o médico-veterinário responsável pelo animal comunicar à comissão de médicos-veterinários oficiais, por meio de formulário específico (Figura 65.5), o uso do altrenogest e também o uso da ciclosporina (implante e oftálmico).



■ **Figura 65.4** Representação esquemática do controle *antidoping* da Federeção Equestre Internacional (FEI).

A CBH acompanha as recomendações da FEI, que permite a administração de ranitidina, cimetidina e omeprazol, sem a necessidade de autorização prévia. Tratamentos alternativos são autorizados com restrições, como, por exemplo, o *shockwave,* que pode ser utilizado em um período de 5 dias que antecedem a primeira inspeção veterinária. A crioterapia é permitida durante a competição, desde que seja feito o resfriamento com gelo (acima de 0°C) e água dos membros locomotores ou outros locais com inflamação.

O médico-veterinário deve estar atento também ao uso de medicações ou vitaminas disponíveis no país que sejam à base de ervas, tônicos, pastas orais e outros produtos do gênero, cujos ingredientes e análise quantitativa sejam desconhecidos em detalhe, pois podem conter uma ou mais substâncias proibidas.

A CBH disponibiliza, ainda, em seu regulamento, alertas para a presença de substâncias, tais como a cafeína e a teobromina, que podem estar presentes no alimento. Assim, deve-se atentar à importância do controle da alimentação e do manejo desses animais, bem como a ocorrência regular de isoxsuprina nos exames *antidoping*.

Entretanto, qualquer intercorrência clínica durante o evento de que o animal esteja participando deve ser comunicada à organização do evento, por meio do preenchimento de formulário de autorização, indicando qual ou quais o(s) medicamento(s) foi(ram) utilizado(s), a dose, a via de administração, o tempo e a data de quando foi realizado o procedimento clínico (Figura 65.6).

FORMULÁRIO 2

AUTORIZAÇÃO PARA USO DE ALTRENOGEST (REGUMATE) PARA ÉGUAS EM COMPETIÇÕES CBH

Indicar a modalidade:

☐ Salto ☐ Adestramento ☐ CCE ☐ Volteio ☐ Enduro ☐ Rédea ☐ Atrelagem

Nome do Evento:_____

Local:_____ Data: ____/____/_____

Preenchido pelo Veterinário Responsável

Nome do Cavalo:_____ Passaporte Nº_____

Nome do Competidor:_____ Inscrição Nº_____

Motivos para administração de Altrenogest:_____

_____

_____

Veterinário Responsável / Veterinário de Tratamento

Certifico que o Altrenogest foi aplicado de acordo com as normas especificadas abaixo:

Nome:_____Assinatura:_____ Data: ___/___/___

Delegado Veterinário / Comissão Veterinária

Nome:_____Assinatura:_____ Data: ___/___/___

Condições a serem seguidas para autorização do uso de Altrenogest em éguas para competições CBH:

1. Altrenogest é permitido SOMENTE em éguas;
2. Somente deve ser utilizado de acordo com as instruções de bula, no que se refere a dosagem e tempo a que se propõe a supressão do cio;
3. O Formulário 2 deve ser totalmente preenchido, assinado e aprovado pela comissão Veterinária/ Delegado Veterinário antes do início da competição.

Os problemas e as contraindicações do uso do Altrenogest devem ser compreendidas antes da sua aplicação.
Os animais medicados com Altrenogest poderão ser submetidos a exames antidopagem.

■ **Figura 65.5** Formulário veterinário de autorização para uso de altrenogest da Confederação Brasileira de Hipismo (CBH) – Formulário 2.

FORMULÁRIO 1
AUTORIZAÇÃO DE TRATAMENTO DE EMERGÊNCIA

Indicar a modalidade:

☐ Salto ☐ Adestramento ☐ CCE ☐ Volteio ☐ Enduro ☐ Rédea ☐ Atrelagem

Nome do Evento:_____

Local:_____ Data: ____/____/_____

Preenchido pelo Veterinário de Tratamento

Nome do Cavalo:_____ Passaporte Nº_____

Responsável:_____ Inscrição Nº_____

Sintomas ou condições que requerem as medicações solicitadas:

_____

_____

_____

Nome comercial	Princípio ativo	Dose	Via de administração	Data	Hora

Nome do Veterinário de Tratamento:_____ Assinatura:_____

Preenchido pela Comissão Veterinária

Após exame do cavalo supracitado, autorizo o tratamento e considero que o mesmo está

☐ APTO ☐ NÃO APTO (a competir ou a continuar competindo neste evento).

Nome do Veterinário: _____ Assinatura: _____

O cavalo está em: ☐ Competição ☐ Desistência ☐ Pós-competição

Preenchido pelo Presidente do Júri de Campo

De acordo com o Art. 146.3 do Regulamento Geral e sob recomendação da Comissão/Delegado Veterinário, o cavalo que recebeu o tratamento de emergência conforme indicado acima

☐ PODE participar ou continuar participando ☐ DEVE ser retirado/afastado

Nome do Presidente do Júri de Campo:_____

Assinatura:_____ Data e hora:_____

■ **Figura 65.6** Formulário veterinário de autorização e tratamento de emergência da Confederação Brasileira de Hipismo (CBH) – Formulário 1.

Substâncias permitidas e seus limites

Os cavalos podem competir com a presença de algumas substâncias em seu organismo, desde que abaixo dos limites estabelecidos. O limite se aplica apenas às seguintes substâncias:

- Substâncias endógenas do cavalo
- Substâncias naturalmente encontradas nas plantas tradicionais utilizadas nos pastos ou coletadas como alimento equino
- Substâncias encontradas na alimentação do cavalo provenientes da contaminação durante cultivo, processamento ou tratamento, estocagem ou transporte.

A CBH segue as recomendações da FEI quanto aos limites permitidos. Nos Quadros 65.6 e 65.7 são apresentadas as listas de substâncias proibidas por FEI e CBH. Nos Quadros 65.8 e 65.9 podem ser encontrados os limites das substâncias permitidas por FEI e CBH, bem como a lista oriunda de Acordo Internacional sobre Criação e Corrida.

A FEI permite a administração de até três "substâncias de apoio especificados" e de "medicação não listada como proibida pelo regulamento da CBH". Para tal, faz-se necessária a autorização prévia da delegação durante o evento. É necessário que o médico-veterinário responsável pelo animal declare as substâncias administradas, os dias e os horários, as doses, a via de administração e o motivo pelo qual escolheu tal medicação. Nas Figuras 65.7 e 65.8 são apresentados os modelos de formulários para o preenchimento pelo médico-veterinário.

QUADRO 65.6 Lista de substâncias proibidas (dopagem) e métodos proibidos para equinos em competição pela Federação Equestre Internacional (FEI).

Agentes, *cocktails* ou misturas de substâncias que possam afetar o desempenho de um cavalo; agentes de camuflagem; substâncias que normalmente são prescritas para uso em seres humanos ou outras espécies, utilizada para hipersensibilizar e/ou dessensibilizar os membros ou partes do corpo, incluindo mas não limitadas a:

- Duas ou mais medicações anti-inflamatórias (esteroidais e/ou não esteroidais) ou outras combinações de substâncias anti-inflamatórias, com semelhantes ou diferentes ações farmacológicas
- Antipsicóticos, substâncias antiepilépticas e anti-hipertensivas, incluindo reserpina, gabapentina, flufenazina e guanabenzo
- Antidepressivos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), inibidores da monoamina oxidase (IMAO) e antidepressivos tricíclicos (TCAs)
- Tranquilizantes, sedativos (incluindo anti-histamínicos sedativos) comumente usados em seres humanos e/ou não equinos, incluindo benzodiazepínicos, barbitúricos e azaperone
- Narcóticos e analgésicos opioides; endorfinas

- Anfetaminas e outros estimulantes do sistema nervoso central (SNC), incluindo cocaína e medicamentos psicotrópicos relacionados
- Betabloqueadores, incluindo propranolol, atenolol e timolol
- Diuréticos e outros agentes de mascaramento
- Esteroides anabolizantes (incluindo testosterona em éguas e castrados) e promotores de crescimento
- Peptídios e outras substâncias modificadas geneticamente, tais como eritropoetina recombinante, fator de crescimento, insulina e hormônio do crescimento
- Produtos hormonais (naturais ou sintetizados), incluindo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol (acima do limiar)
- Substâncias concebidas e comercializadas principalmente para uso humano ou uso em outras espécies e para as quais alternativas e produtos geralmente aceitos estão disponíveis para uso em cavalos
- Hipersensibilizante ou dessensibilizante (agentes orgânicos ou inorgânicos ou outras substâncias que possam ter sido aplicadas a partes do corpo para influenciar o desempenho)
- Transportadores de oxigênio e outras substâncias com estrutura química similar ou efeito biológico similar

Penalidades

A detecção de substância proibida acarretará punições, não importando o momento em que foi administrada a medicação. Como já assinalado, o emprego de algumas substâncias é permitido, no entanto há de se observar o limite máximo. Por outro lado, existem algumas substâncias que são consideradas proibidas, independentemente da quantidade detectada, que têm penalidades diferenciadas.

Em relação às corridas de cavalo, estas são regidas pelo Código Nacional de Corridas (CNC), sendo as substâncias proibidas separadas em quatro grupos (Quadro 65.10). Após a inscrição, o animal não poderá receber qualquer tipo de medicamento contido nesta lista. No caso de haver alterações no estado de saúde do cavalo, o treinador deverá contatar o órgão de assistência veterinária para acompanhar e fiscalizar o tratamento instituído, e, se necessário, realizar a retirada do animal.

QUADRO 65.7 Lista de substâncias proibidas pela Confederação Brasileira de Hipismo (CBH).

Os cavalos participantes de uma competição devem estar saudáveis e competir com base exclusivamente dos seus méritos próprios. O uso de substâncias proibidas pode modificar o desempenho de um cavalo ou mascarar um problema de saúde subjacente e, consequentemente, falsificar o resultado de uma prova. A lista de substâncias proibidas foi estabelecida a fim de incluir todas as categorias de ação farmacológica. São proibidas as seguintes substâncias:

- Substâncias capazes, em qualquer ocasião, de agir em um ou mais dos seguintes sistemas corpóreos dos mamíferos:
  - Sistema nervoso
  - Sistema cardiovascular
  - Sistema respiratório
  - Sistema digestório, com exceção de certas substâncias especificadas para tratamento oral de úlcera gástrica
  - Sistema urinário
  - Sistema reprodutivo
  - Sistema musculoesquelético
  - Pele (p. ex., agentes hipersensibilizadores)
  - Sistema sanguíneo

    - Sistema imunológico, à exceção das substâncias presentes nas vacinas agregadas na luta contra os agentes infecciosos
    - Sistema endocrinológico
- Substâncias antipiréticas, analgésicos e anti-inflamatórios
- Substâncias citotóxicas
- Secreções endócrinas e seus correlatos sintéticos
- Agentes mascarantes.

Entende-se por "evidência" a presença de uma substância proibida ou de seu metabólito ou de um isômero desta substância ou de um isômero deste metabólito. Ainda, considera-se evidência um indicador científico provando que houve administração ou exposição a uma substância proibida, sendo equivalente a uma evidência do achado da substância.

QUADRO 65.8 Limites de substâncias segundo a Federação Equestre Internacional (FEI) e a Confederação Brasileira de Hipismo (CBH).

Substância química	Limite
Ácido salicílico	6.250 µg/mℓ de urina ou 5,4 µg/mℓ de plasma
Boldenona	0,015 µg/mℓ de urina (exceto cavalos castrados)
Dimetil sulfóxido (DMSO)	15 µg/mℓ de urina ou 1 µg/mℓ de plasma
Dióxido de carbono	36 mmol disponíveis por litro de plasma
Estranediol em cavalos machos não castrados	0,045 µg livre e glicuroconjugados de 5α-estrano-3β,17α-diol por mℓ de urina
Hidrocortisona	1 µg/mℓ de urina
Metoxitiramina	4 µg livres e conjugados por mℓ de urina
Testosterona	0,02 µg livre e conjugado por mℓ de urina de animal castrado ou 0,055 µg livre e conjugado por mℓ de urina se potras e éguas (exceto potro)

QUADRO 65.9 Limites de substâncias segundo Acordo Internacional sobre Criação e Corrida.

Substância química	Limite
Ácido salicílico	750 µg/mℓ de urina ou 6,5 µg/mℓ de plasma
Arsênico	0,3 µg/mℓ de urina
Boldenona	0,015 µg livre e conjugada por mℓ de urina de cavalos-machos (não castrados)
Dióxido de carbono	36 mmol disponíveis por litro no plasma
Dimetil sulfóxido (DMSO)	15 µg/mℓ de urina ou 1 µg/mℓ de plasma
Estranediol em cavalos-machos não castrados	0,045 µg livre e glicuroconjugado de 5α-estrano-3β,17α-diol por mℓ de urina
Hidrocortisona	1 µg/mℓ de urina
Metoxitiramina	4 µg livres e conjugados por mℓ de urina

Testosterona	0,02 livre e conjugado por mℓ de urina de animal castrados ou 0,055 µg livre e conjugado por mℓ de urina de potras e éguas (exceto potro)
Teobromina	2 µg/mℓ de urina

Em uma situação na qual são detectadas substâncias pertencentes ao grupo I, além de desclassificação imediata do animal, o Comitê Judicial pode impor uma suspensão por um período superior a mais de 1 ano. Caso seja detectada a presença de algumas substâncias pertencentes ao grupo II, pode ser dada apenas uma advertência ou a desclassificação imediata do animal. Em uma situação na qual se caracterize uma recidiva, em um período de 2 anos, a penalidade dada pelo Comitê Judicial será a mesma que para substâncias do grupo I. Se houver a reincidência de utilização de substâncias do grupo I, em um período de até 5 anos, é feita uma audiência com Comitê Judicial, que poderá penalizar a pessoa responsável pelo animal em mais de 4 anos de suspensão.

Deve ser salientado, no entanto, que aqueles animais que apresentem “hemorragia pulmonar induzida pelo exercício” (EIPH, *exercise induced pulmonary hemorrhage*), por deliberação do CNC, a administração do diurético furosemida é permitida, embora atualmente haja um grande questionamento internacional sobre a continuidade da utilização deste diurético nas corridas. No entanto, no Brasil, a utilização da furosemida nos cavalos de corrida deve seguir um protocolo predeterminado. Assim, a furosemida somente poderá ser administrada em cavalos com EIPH, quando comprovada por endoscopia executada pelos médicos-veterinários oficiais. Está bem definido que a aplicação deste diurético deva ser realizada pelo médico-veterinário oficial, sendo a dose preestabelecida de 0,5 mg/kg, em um período de tempo de 5 h até, no mínimo, 4 h antes da corrida, pois em um período inferior a este, há o risco de mascarar o *doping* de outras substâncias.

É fundamental que o médico-veterinário que milita na clínica de equinos tenha conhecimento sempre atualizado, buscando informações sobre novas substâncias proibidas. Ainda, deverá ter conhecimento sobre os tempos de eliminação dos medicamentos que estão sendo utilizados no seu paciente.

FORMULÁRIO 4

AUTODECLARAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS DE APOIO ESPECIFICADAS

Indicar a modalidade:

☐ Salto ☐ Adestramento ☐ CCE ☐ Volteio ☐ Enduro ☐ Rédea ☐ Atrelagem

Nome do Evento:_____Local:_____ Data:____/___/____

Preenchido pelo Veterinário Responsável pelo Tratamento

Nome do Cavalo:_____ Passaporte Nº_____

Responsável:_____ Inscrição Nº_____

Nome do Veterinário:_____ Assinatura:_____

Razões para o tratamento:

_____

_____

Princípio Ativo	Nome Comercial	Dose	Via de Administração	Data e Hora	Data e Hora	Data e Hora	Data e Hora	Data e Hora

Veterinário de Tratamento

Nome:_____ Assinatura:_____

■ **Figura 65.7** Formulário veterinário da Confederação Brasileira de Hipismo (CBH) para substâncias de apoio especificadas – Formulário 4.

FORMULÁRIO 3

AUTORIZAÇÃO PARA USO DE MEDICAÇÃO NÃO LISTADA COMO PROIBIDA PELO REGULAMENTO DA CBH

Indicar a modalidade:

☐ Salto ☐ Adestramento ☐ CCE ☐ Volteio ☐ Enduro ☐ Rédea ☐ Atrelagem

Nome do Evento:_____

Local:_____ Data: ____/____/_____

Preenchido pelo Veterinário Responsável pelo animal

Nome do Cavalo:_____ Passaporte Nº_____

Inscrição Nº_____

Nome comercial	Princípio Ativo	Dose	Via de administração	Data	Hora

Nome do Veterinário Responsável: _____ Assinatura:_____

***Status* do animal:**

☐ Pós-viagem ☐ Competição ☐ Pós-competição ☐ Retirado/ Eliminado

Motivo:

☐ Desidratação pós-viagem ☐ Desidratação pós-competição

☐ Outra (especificar)_____

Veterinário de Tratamento

Nome:_____ Assinatura:_____

Data e hora:_____

Autorização da Comissão Veterinária

Nome:_____ Assinatura:_____

Data e hora:_____

■ **Figura 65.8** Formulário veterinário de autorização para uso de medicação não listada como proibida pelo regulamento da Confederação Brasileira de Hipismo (CBH) – Formulário 3.

QUADRO 65.10 Seção VI do Código Nacional de Corrida (CNC).

"Artigo 163 – É proibido ministrar medicamentos e empregar substâncias ou qualquer agente físico capaz de alterar, efetiva ou potencialmente o desempenho do cavalo por ocasião da corrida.

§1º – São consideradas substâncias proibidas todas aquelas incluídas na relação elaborada pelos órgãos de repressão à dopagem de cada Entidade, com base nas recomendações de autoridades internacionais de controle antidopagem. A lista será afixada em local determinado pela Comissão de corridas, e qualquer alteração que venha a ocorrer na mesma, deverá ser imediatamente tornada pública.

§2º – Os treinadores não poderão alegar em sua defesa, sob pretexto algum, desconhecimento da relação citada no parágrafo anterior.

§3º – A presença de substância proibida, verificada através de análise química da amostra de material biológico colhido após a prova, implica infração deste artigo, independentemente da data de aplicação da substância em questão.

§4º – Para efeito de penalidades, as substâncias proibidas constantes da relação citada no §1º deste artigo dividem-se em 4 (quatro) grupos, a saber:

– Grupo I – substâncias que agem no sistema nervoso, cardiovascular, respiratório, reprodutor e endócrino, secreções endócrinas e substâncias sintéticas relacionadas

– Grupo II – substâncias que agem no sistema renal, sanguíneo, músculo esquelético, analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios

– Grupo III – substâncias que agem nos sistemas digestivo, imunológico (com exceção de vacinas autorizadas), anti-infeciosos (com exceção daqueles com ação exclusivamente antiparasitária), substâncias citotóxicas

– Grupo IV – veículos de medicamentos, destituídos de qualquer atividade farmacológica."

Infelizmente, é muito difícil para os laboratórios fabricantes de medicamentos afirmarem o tempo exato de eliminação da substância envolvida na medicação; portanto, é aconselhável que o profissional opte por interromper o tratamento em um período de tempo o mais precoce possível, antes da participação do animal em qualquer evento esportivo. Por exemplo, a utilização de doses altas do medicamento, de maneira geral, leva a maior tempo de eliminação. A via de administração também é importante; assim, quando se emprega a via intravenosa, tem-se geralmente a eliminação do medicamento mais rápida do que quando se administra este mesmo medicamento por via oral ou outras formas parenterais (intramuscular ou subcutânea). Deve-se considerar, ainda, que existem alguns medicamentos, tais como o clembuterol e a isoxsuprina, que se acumulam no organismo, quando da administração continuada.

Deve ser salientado também que existem medicamentos que podem persistir no organismo por muito tempo, como, por exemplo, a nandrolona, que pode persistir por 60 dias ou mais após a medicação ter sido interrompida. Além disto, existem grandes variações individuais no grau de *clearance* de vários medicamentos, dentro de uma mesma raça.

Há de se considerar, ainda, que a sensibilidade do método analítico utilizado pelo laboratório de controle antidopagem pode variar, permitindo a detecção da substância que até então não era possível.

Finalizando, existem muitos fatores envolvidos no trabalho do profissional junto ao cavalo atleta que abrangem não só a orientação técnica, mas outros que merecem sua atenção, como, por exemplo, atos que não o prejudiquem. Portanto, o profissional deve conhecer muito bem as regras esportivas para não ceder aos interesses do proprietário ou à pressão do treinador, a fim de não cometer erros involuntários, que se converteriam em sanções disciplinares decorrentes do controle antidopagem, às quais estão sujeitos os cavalos de competições.

BIBLIOGRAFIA

AORC. Association of Official Racing Chemistis. *The best controlled athletes in the world*. Portland, AORC; 1993. 4 p.

ARCI. *Association of Racing Commissioners International*. Disponível em http://www.arci.com/model-rules---standards.html. Acesso em 23 de novembro de 2015.

Barker, S.A. Drug contamination of the equine racetrack environment: a preliminary examination. *Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics*, v. 31, p. 466-471.

Bailey, S.R; Menzies-Gow, N.J; Marr, C.M.; Elliott, J. The effects of vasoactive amines found in the equine hindgut on digital blood flow in the normal horse. *Equine Vet J.*, v. 36, p. 267-272, 2004.

Boeni, S.C. *Especiallista Latu Sensu em Diagnostico e Cirurgia de Equinos*, da Faculdade de Jaguariuna em convênio com JCSP; 2007.

Brasil. Ministério da Agricultura, do Abastecimento e da Reforma Agrária. Secretaria de Desenvolvimento Rural. Departamento de Fiscalização e Fomento da Produção Animal. *Código nacional de corridas: doping*. Brasília, DFFPA;1996. 75 p.

CBH. *Confederação Brasileira de Hipismo*. Disponível em http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/codigo-nacional-de-corridas.pdf. Acesso em 23 de novembro de 2015.

Collins, C.H.; Braga, G.; Bonato, P.S. *Fundamentos de Cromatografia*. Campinas, UNICAMP; 2006. 456 p.

Degani, A.L.G.; Cass, Q, B.; Vieira, P.C. Cromatografia: um breve ensaio. *Química Nova na Escola*, n. 7 (maio), 1998.

Dunnett, M.; Lees, P. Equine hair analysis: Current status and future prospects. *Equine Veterinary Journal*, v. 36, n. 2, p.

102-103, 2004.

FEI. Federação Equestre International. *Veterinary Regulations*. 10. ed. Suíça, 2010. 72 p.

FEI. General Assembly: Task Force on Anti Doping and Medication Policy. Disponível em <http://www.fei.org/news/fei-general-assembly-task-force-anti-doping-and-medication-policy> Acesso em 23 de novembro de 2015.

FEI. Fédération Equestre Internationale. Disponível em http://www.feicleansport.org. Acesso em 23 de novembro de 2015.

FEI. Fédération Equestre Internationale. Disponível em <http://www.fei.org/fei/cleansport>. Acesso em 17 de junho de 2015.

FEI. Fédération Equestre Internationale. Disponível em http://www.fei.org/fei/cleansport/ad-h/prohibited-list. Acesso em 23 de novembro de 2015.

Kollias-Baker, C. Residues and considerations for use of pharmaceutics in the performance horse. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, v. 17, n. 3, p. 433-444, 2001.

Machnik, M.; Hegger, I.; Kietzmann, M.; Thevis, M.; Guddat, S.; Schanzer, W. Pharmacokinetics of altrenogest in horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 30, n. 1, p. 86-90, 2007.

Moraes, E.C.F. A dopagem nos esportes. *Medicina Desportiva*, v. 1, n. 6, p. 5-17, 1995.

Norgren, A; Invast-Larsson, C.; Kallings, P.; Fredrikson, E.; Bondesson, U. Contamination and urinary of flunixin after repeated administration in the horse *Proceedings of the 14th International Conference of Racing Analysts and Veterinarians*, p. 377-380, 2000.

Sams, R. *Guidelines for drug detection times*. v. 1. Lexington: The American Assoction of Equine Practitioners; 1999. 36 p.

Sams, R. *Guidelines for drug detection dimes.* Lexington: The American Association of Equine Practitioners; 2001. v. 3, 25 p.

Spinosa, H.S.; Gorniak, S.L.; Bernardi, M.M. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. 897 p.

Spinosa, H.; Gorniak, S.L.; Palermo-Neto, J. *Toxicologia aplicada à medicina veterinária*. 1. ed. Barueri: Manole; 2008.

Tobin, T. *Drugs and the performance horse*. Sprigfields: Charles C. Tomas; 1981. 463 p.

Tobin, T. A clinician's guide to factors affecting withdrawal times for equine. *The Veterinary Journal*, v. 198, p. 313-321, 2013.

Wong, J.K.Y. Doping control analyses in horseracing: a clinician's guide. *The Veterinary Journal*, v. 200, p. 8-16, 2014.

66

Exposição aos Medicamentos Durante o Período do Desenvolvimento

Maria Martha Bernardi | Helenice de Souza Spinosa

HISTÓRICO

Ao longo da história dos diversos povos, animais ou crianças que apresentavam malformações recebiam diferentes interpretações, desde a divinização desses indivíduos até sua rejeição. Assim, figuras mitológicas, como o Minotauro (monstro metade homem, metade touro) e os Ciclopes (gigantes com um único olho no meio da testa), lembram indivíduos com malformação (ou má-formação). Do mesmo modo, nos murais dos templos das tribos indígenas mexicanas, veem-se figuras de animais similares a aves, porém apresentando também características de outros animais ou, mesmo, de humanos.

Foi, porém, na primeira metade do século 20, que se reconheceu o fato de que agentes exógenos poderiam causar morte fetal ou anomalias estruturais. Estas observações foram feitas por Gregg, em 1941, que associou morte, cegueira e surdez em crianças recém-nascidas com a prevalência, durante a gestação, de uma doença materna, a rubéola. Mas somente quando a tragédia da talidomida atingiu a humanidade deu-se a necessária atenção aos efeitos da exposição de seres vivos às diversas substâncias químicas durante o período do desenvolvimento do concepto.

A talidomida, um sedativo-hipnótico, foi sintetizada em 1954; a partir de 1956 houve um incremento gradativo do seu emprego no mundo todo para o tratamento de náuseas e vômito durante a gestação. Durante esse período, na Alemanha e em outros países, começaram a surgir inúmeros casos de uma teratogênese bastante rara, denominada focomelia, caracterizada pela redução de membros associada a outras anomalias, como retardo mental, doença congênita cardíaca, anomalias renais, intestinais e oculares. Logo a seguir, reconheceu-se que o mundo estava frente a uma epidemia, e só mais tarde, em 1961, é que se associaram as malformações observadas ao uso terapêutico da talidomida durante a gestação. Até aquela época, os testes de toxicidade exigidos para a liberação de um medicamento compreendiam apenas estudos em uma única geração e em apenas uma espécie animal, em geral, um roedor. Até então, a maioria dos medicamentos era testada em ratos ou camundongos. Foi este fato que colaborou para a tragédia da talidomida, pois embora os testes de toxicidade do desenvolvimento tenham sido executados com este medicamento, o animal-teste empregado foi o rato, que não é sensível aos efeitos teratogênicos da talidomida, ao passo que os camundongos o são. A partir desses acontecimentos, as agências regulatórias responsáveis pela liberação de medicamentos passaram a exigir testes perinatais bem mais complexos, com estudos multigeracionais e empregando, pelo menos, três espécies animais, sendo ao menos uma não roedora. Medicamentos para uso em Medicina Veterinária podem ser testados na própria espécie animal-alvo, pois os fatores éticos que envolvem os testes de substâncias em animais são menos restritivos que aqueles que envolvem a espécie humana.

Um outro fato de relevância é que, para os testes de medicamentos, devem-se empregar vários níveis de doses, abrangendo concentrações de 3 a 5 vezes maiores do que a dose terapêutica. Além disso, há

necessidade também da realização de estudos longitudinais, abrangendo não só alterações estruturais, mas também modificações funcionais, que incluem estudo do comportamento animal e análises bioquímicas desde os primeiros dias de vida, na maturação sexual e na idade adulta.

Os estudos dos efeitos nocivos de medicamentos no período do desenvolvimento são também assunto da toxicologia da reprodução, pois os limites da toxicologia e da farmacologia se sobrepõem; as baterias de teste empregadas são comuns para ambas as áreas e tanto farmacólogos como toxicólogos discutem constantemente novos testes úteis para avaliação quer de medicamentos, quer de outros agentes empregados durante o período do desenvolvimento. Acrescente-se, ainda, que esta área de interesse comum abrange também estudos sobre o efeito de medicamentos e/ou outros agentes na reprodução, visando à avaliação de problemas de fertilidade, que incluem a exposição materna e paterna, bem como de sua prole.

CONCEITOS E NOÇÕES SOBRE O DESENVOLVIMENTO ANIMAL

De acordo com Wilson (1979), **teratologia** é a ciência que estuda as causas, os mecanismos e as manifestações de desvios do desenvolvimento de natureza estrutural ou funcional; sucintamente, é o estudo das malformações congênitas. A teratologia também pode ser entendida como o efeito adverso do ambiente nos organismos em desenvolvimento, ou seja, em células germinativas, fetos e indivíduos imaturos no período pós-natal.

O termo **teratogênese** designa as malformações induzidas por agentes patológicos, químicos e ambientais durante o período de desenvolvimento dos órgãos de um animal, podendo ser de natureza estrutural e/ou funcional, portanto, podem manifestar-se por um defeito físico ou bioquímico. Fato importante é que um agente teratogênico não causa uma determinada anomalia, mas aumenta a frequência com que esta ocorre.

Os termos **malformação** ou **má-formação** são definidos como alterações estruturais permanentes que podem afetar a sobrevivência, o desenvolvimento ou a função de um organismo; referem-se à formação anormal ou defeituosa de tecidos e anomalias bioquímicas. Por outro lado, **variações** são divergências estruturais na formação de um ser que não afetam sua sobrevivência ou saúde. Tanto a malformação como a variação podem ser causadas pela ação direta de um agente químico (substância química) ou físico (radiações) no produto da concepção ou, secundariamente, pela ação no organismo materno. Neste sentido, deve-se considerar que existe uma unidade maternofetal cuja interação é bilateral, havendo diferenças importantes na fisiologia tanto dos filhotes quanto das mães, com relação não só aos animais adultos, como também às fêmeas não prenhes.

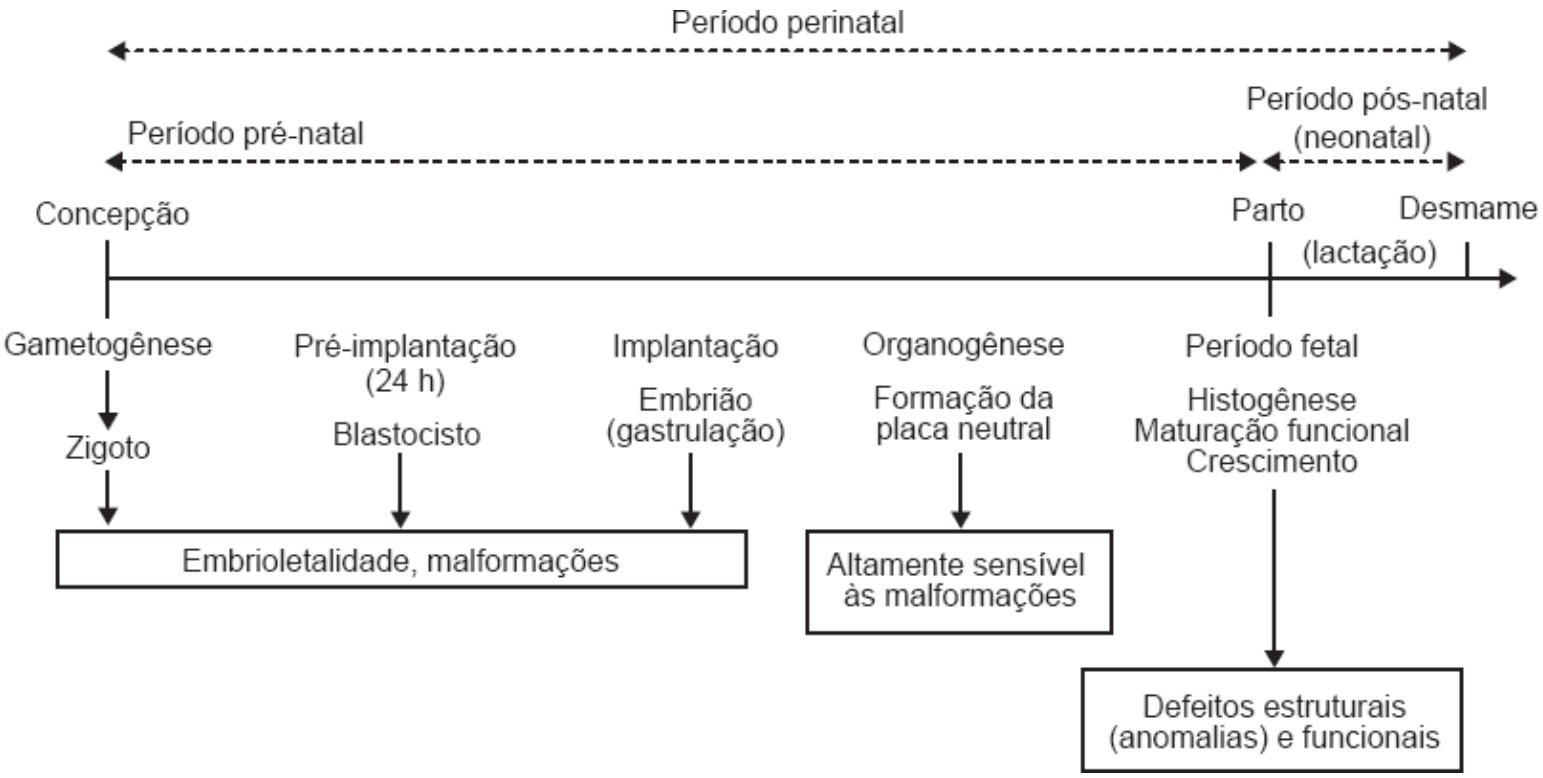
O **período perinatal** se refere ao período que tem início na concepção e termina no desmame. Os termos **pré-natal** e **pós-natal** referem-se aos períodos que vão, respectivamente, da concepção ao parto e deste até o desmame (Figura 66.1). O **período neonatal** é usado como sinônimo de período pós-natal.

Os termos **embriotoxicidade** e **fetotoxicidade** estão associados aos efeitos tóxicos observados em períodos determinados do desenvolvimento: sobre o embrião ou sobre o feto (ver adiante). Uma denominação mais ampla que abrange todas as nuances de estudos nesta área é a t**oxicologia do desenvolvimento**, que é definida como o estudo dos efeitos nocivos causados por agentes tóxicos em um concepto em desenvolvimento. Se os estudos forem ampliados englobando os efeitos na reprodução pode-se então designar esta área de estudos como **toxicologia da reprodução e do desenvolvimento**.

O desenvolvimento dos animais pode ser prejudicado por agentes **patológicos, químicos e ambientais.**Assim, dentre os fatores **patológicos,** podem-se citar: (1) os hereditários, causados por herança de genes e combinações cromossômicas que resultam em defeitos ligados ou não ao sexo, determinando maior incidência de uma determinada malformação nos descendentes; (2) doença materna ou fetal, como, por exemplo, toxoplasmose, hipertermia, citomegalovírus etc., que produzem teratogênese e mesmo morte fetal. A respeito dos fatores **químicos,** são importantes em Medicina Veterinária os medicamentos, os poluentes e os praguicidas. Por outro lado, os fatores **ambientais** compreendem variáveis nutricionais, fatores físicos e o estresse.

Neste capítulo, são enfocados, principalmente, os aspectos relativos à exposição a medicamentos no período do desenvolvimento, porém, na avaliação das causas de uma determinada malformação, devem-se

considerar todos esses fatores e sua interação. De fato, à guisa de exemplo, observou-se que ratas prenhes que receberam salicilatos e foram submetidas no 10º dia da gestação ao estresse por contenção tiveram filhotes com malformações em doses que não levam a este efeito.



■ **Figura 66.1** Períodos do desenvolvimento embriológico e fetal de mamíferos.

Desenvolvimento embriológico e fetal

Os estágios do desenvolvimento consistem em um desenrolar contínuo de mudanças e variações complexas e é marcado por fases durante as quais se desenvolvem processos similares nas diferentes espécies de vertebrados, incluindo o homem. No período pré-natal têm-se as seguintes fases:

- **Fertilização (gametogênese):** união do óvulo com o espermatozoide formando o zigoto
- **Período de pré-implantação**: período curto (24 h) em que ocorre a formação do blastocisto
- **Período de implantação**: fixação do blastocisto no útero e formação do embrião
- **Período de organogênese**: ocorre a diferenciação celular em tecidos, órgãos e sistemas de órgãos
- **Período fetal**: corresponde a histogênese, maturação funcional e crescimento fetal.

No período pós-natal ocorrem o desenvolvimento físico e a maturação dos sistemas sensorial, motor e reflexológico.

O **período de pré-implantação** é um período relativamente curto, de cerca de 24 h, no qual o zigoto sofre clivagem (formação de blastômeros) ao caminhar no corno uterino, dando origem à mórula e, posteriormente, ao blastocisto. As interferências produzidas por agentes tóxicos neste período levam preferencialmente à embrioletalidade.

O **período de implantação** é aquele de implantação do blastocisto no útero, que deve estar preparado para recebê-lo. Neste período, qualquer interferência produzida por um medicamento leva à embrioletalidade, o que não exime a possibilidade de ocorrência de teratogênese.

O **período de organogênese** é marcado por uma série de processos definidos sequencialmente, que abrangem desde a proliferação, a diferenciação e a migração celular até a organogênese propriamente dita, que consiste na formação de órgãos rudimentares. Os medicamentos, quando administrados às mães neste período, podem levar à teratogênese, se a lesão for compatível com a vida do animal, ou à morte do feto, caso não o seja. Cada um dos sistemas em formação apresenta um **período crítico** particular, no qual ele é mais

suscetível ao agente. Assim, no rato, por exemplo, o ácido acetilsalicílico só é capaz de produzir fenda palatina se o concepto for exposto a este medicamento entre o 10º e o 16º dia de vida pré-natal, período este em que se forma o palato, quando o sistema está mais suscetível ao teratógeno. Por outro lado, é importante lembrar que, quanto maior for o período crítico de um determinado sistema, tanto mais suscetível este será aos efeitos de um determinado agente. Por este motivo, nos testes de teratogênese, são sempre estudadas as possíveis anomalias ósseas dos animais, pois o período de organogênese do esqueleto é bastante longo. Além disso, na organogênese as anomalias observadas são ditas maiores, enquanto no período que se segue, ou seja, o do desenvolvimento fetal, são ditas menores, pois os órgãos já estão formados, havendo apenas o crescimento tecidual.

Por fim, após a organogênese, tem-se o período de **desenvolvimento fetal**, quando todos os tecidos estão formados e os animais crescem, sendo que alguns sistemas aí sofrem maturação.

Na Figura 66.1 estão ilustradas as etapas do desenvolvimento embriológico e fetal dos mamíferos.

O período de implantação, assim como o período de organogênese e de desenvolvimento fetal, ocorre em tempos diferentes nas diversas espécies animais. O Quadro 66.1 mostra estes períodos em algumas espécies.

Nos períodos de desenvolvimento fetal e pós-natal observam-se caracteristicamente histogênese, maturação funcional e ganho de peso corporal. Por regra, a exposição a medicamentos neste período pode produzir redução no peso corporal, distúrbios funcionais e carcinogênese. O feto é bem mais resistente aos efeitos letais que o embrião, porém apresenta grande suscetibilidade a agentes carcinogênicos devido a alta replicação celular, ontogenia de enzimas de biotransformação e baixa imunocompetência. Como mostra o Quadro 66.1, a possibilidade de embrioletalidade nos períodos iniciais da gestação de várias espécies animais é semelhante, pois as mesmas estão muito próximas. Por exemplo, em rato, camundongo, homem e macaco, o período de implantação compreende aproximadamente a primeira semana da prenhez. Por outro lado, o período de organogênese, que abrange aproximadamente o primeiro terço da gestação de muitas espécies animais, é aquele em que muitas malformações podem acontecer, em períodos curtos de exposição. Assim, um determinado teratógeno pode levar a diferentes graus de anormalidades, dependendo da fase em que o animal for exposto e da lesão produzida. Por exemplo, se a exposição for em uma fase inicial da formação de um determinado órgão, muitas células poderão morrer, as restantes sofrerão hiperplasia e substituirão as que morreram. Neste caso, tem-se apenas um retardo no ganho de peso do animal ou daquele órgão, com fetos viáveis. Por outro lado, se a exposição se der no auge do período crítico, em que o órgão ou sistema está no seu momento de maior suscetibilidade, muitas células irão morrer, e como o tempo para reposição não é suficiente, haverá a presença de malformação, que poderá ou não ser compatível com a vida do animal. Por fim, exposição a altas doses do teratógeno, levando a uma grande perda celular, pode produzir a morte fetal. Logo, além do período de exposição, é importante levar em conta o grau de lesão produzido pelo agente teratogênico.

QUADRO 66.1 Períodos de desenvolvimento de várias espécies animais.

Espécie	Período do desenvolvimento (dias)		
	Implantação	Organogênese	Desenvolvimento fetal
Camundongo	4 a 5	6 a 15	16 a 21
Rato	5 a 6	6 a 15	16 a 21
Coelho	7 a 8	6 a 18	19 a 33
Ovelha	16 a 17	14 a 36	37 a 150
Bovinos	22	15 a 45	45 a 290
Equinos	37	12 a 60	60 a 336
Macaco	9 a 11	20 a 45	46 a 164

Homem	5 a 8	21 a 56	57 a 267

Interação maternofetal

A placenta tem basicamente as seguintes funções: transporte de alimentos, metabolização de substâncias endógenas e biotransfomação de substâncias exógenas, atividade endócrina, manutenção da gestação, isolamento do embrião/feto do organismo materno para evitar rejeição e, finalmente, proteção dele. No entanto, a ideia de que a placenta representa uma barreira protetora do embrião/feto contra substâncias tóxicas exógenas não é de todo válida, pois ela tem as propriedades de uma barreira lipídica normal e, portanto, substâncias apolares atravessam facilmente e as polares, não. Além disso, na placenta existem sistemas de transporte ativo e difusão facilitada similares àqueles encontrados em outras barreiras celulares, possibilitando que os medicamentos que atuem por esses mecanismos também penetrem no compartimento fetal. A passagem de medicamentos do sangue materno para o embrião/feto durante a gestação vai depender principalmente do tipo de placentação, das propriedades físico-químicas do agente e da biotransformação promovida pela placenta. Deste modo, em placentas do tipo epiteliocorial, encontrada em equinos, ruminantes e suínos, pouca ou nenhuma transferência de medicamentos ocorre do compartimento materno para o fetal, pois não existe relação íntima entre a mãe e o filhote. Por outro lado, nas placentas do tipo endoteliocorial, característica de carnívoros, ou hemocorial, encontrada em primatas e roedores, o sangue materno entra em íntimo contato com o fetal, sendo, portanto, mais frequente a passagem de medicamentos da mãe para o feto por esta via. A maioria desses agentes atravessa a placenta por difusão passiva; os processos de difusão facilitada e transporte ativo são reservados para o transporte de substâncias endógenas. Portanto, substâncias apolares e lipossolúveis chegam facilmente ao compartimento fetal, mas as polares têm maior dificuldade de entrar. A função metabólica da placenta é consideravelmente menor do que a hepática, não tendo grande importância na destoxificação de medicamentos que aí chegam. A geração de metabólitos ativos neste local é desprezível, e a função metabólica mais importante da placenta parece ser a de transformar precursores de esteroides em estrógenos.

Os medicamentos que atravessam a placenta alcançam o feto. As substâncias endógenas ou exógenas que atravessarem a placenta vão penetrar na circulação letal através da via umbilical e passar pelo fígado do feto antes de alcançarem o coração e a circulação sistêmica. O líquido amniótico é o mais importante reservatório de substâncias exógenas do feto, sendo também a maior via de excreção de substâncias por ele deglutidas, as quais são filtradas pelo rim fetal, retornando ao compartimento materno através da artéria umbilical. Neste processo, alguns medicamentos podem ser biotransformados em metabólitos polares no fígado fetal e aí se acumularem; por outro lado, mesmo agentes lipossolúveis, que não sofrem biotransformação no compartimento fetal, entram em contato com ele, podendo causar as mais diversas anomalias. Os sistemas de biotransformação fetal desenvolvem-se em períodos bastante precoces da vida intrauterina, variando de acordo com a espécie animal. No rato, o primeiro sistema a ser formado é o sistema P-450, bem antes do surgimento do retículo endoplasmático liso. Por outro lado, reações de conjugação, sulfatação e formação de glutationa são pobremente encontradas em fetos de várias espécies animais. Portanto, existe pouca probabilidade de que um determinado medicamento seja destoxificado no próprio feto, devido à ausência de enzimas de biotransformação, o que pode causar acúmulo destes se adentrarem o compartimento fetal.

A fêmea prenhe

Perturbações maternas contribuem sobremaneira para os efeitos nocivos de medicamentos no período perinatal. É preciso considerar que o sistema materno apresenta diversas características farmacocinéticas alteradas na gestação e que o tipo de placenta, diferente nas várias espécies, determina o grau de exposição do concepto às substâncias.

Na gestação, a repleção gástrica e o transporte no intestino delgado são mais lentos, o que propicia melhor absorção pela via gástrica. Observa-se, também, que a absorção é maior pela via respiratória, devido ao incremento na ventilação/minuto, e pela via cutânea, por aumento na área de absorção e do fluxo sanguíneo. A distribuição é aumentada, pois o animal apresenta um incremento na água total do organismo paralelo a uma redução nas proteínas plasmáticas, carreadoras de medicamentos. O aumento de depósitos de gorduras

durante a gestação representa um reservatório para esses agentes, os quais podem ser liberados no final da gestação, atingindo tanto a mãe quanto o feto. A gestação altera muitos aspectos da biotransformação de medicamentos, tanto da fase 1 quanto da fase 2, reduzindo, em geral, estes processos, embora os dados sobre o assunto ainda sejam controversos ou mesmo pouco compreendidos. A prenhez afeta de modo mais intenso a excreção renal, que é a via mais importante para eliminação de grande parte dos medicamentos do organismo. Assim, o fluxo plasmático renal e a filtração glomerular apresentam-se aumentados desde o início até o final da gestação, o que facilita o processo de eliminação dos medicamentos. Em suma, as alterações fisiológicas do sistema materno na prenhez propiciam aumento na absorção e distribuição de medicamentos, redução na sua biotransformação e incremento na excreção.

EFEITOS DA EXPOSIÇÃO A MEDICAMENTOS NO PERÍODO DO DESENVOLVIMENTO

As mudanças que ocorrem em um organismo em desenvolvimento podem ser de natureza **funcional** (ou bioquímica) ou **estrutural** (ou morfológica) e as lesões produzidas, **reversíveis** ou **irreversíveis.**

As reversíveis são aquelas que não causam ao animal nenhuma consequência tardia, tanto estrutural quanto funcional, manifestando-se, em geral, por redução no peso corporal ao nascimento; estas lesões são denominadas **embriotóxicas.**

As irreversíveis podem ser ou não compatíveis com a vida. As lesões irreversíveis, não compatíveis com a vida, produzem **embrioletalidade,** podendo resultar em abortos espontâneos, natimortos ou reabsorção; por outro lado, aquelas compatíveis com a vida são chamadas também de **teratogênicas** ou **tóxicas,** na dependência do período de exposição do animal. Assim, se o medicamento for administrado durante a organogênese, produzindo alterações funcionais ou estruturais no feto, a lesão é denominada teratogênica, e se a exposição ocorrer no período do desenvolvimento, quando o organismo já se encontra formado, chama-se lesão tóxica. Portanto, para um medicamento ser denominado teratogênico (do grego, *teratos* = monstro), ele deve ser capaz de aumentar a frequência de uma anormalidade funcional ou estrutural na prole de determinada espécie animal, quando administrado aos pais antes da concepção ou à mãe durante um período crítico da gestação. Já as alterações toxicológicas podem produzir degenerações, causando retardo no crescimento ou atraso no desenvolvimento de órgãos específicos e afetando qualquer sistema, produzindo alterações anatômicas, patológicas ou bioquímicas em organismos formados, mesmo que ainda não completamente. Estas alterações ocorrem mais comumente em períodos mais tardios do desenvolvimento animal em relação àquele que produz teratogênese.

Os agentes teratogênicos sempre produzem suas ações por interferirem nos mecanismos celulares, em doses que causam nenhuma ou mínima toxicidade materna. Pretende-se estudar os efeitos na prole e não aqueles ligados à toxicidade materna. Desta maneira, um medicamento pode agir por mutação, alterações cromossômicas, em ácidos nucleicos (DNA e RNA), nas características da própria membrana celular, em fontes de energia, perda no balanço osmolar e inibição de enzimas. No Quadro 66.2 são mostrados os mecanismos pelos quais alguns medicamentos causam efeitos deletérios no período do desenvolvimento animal.

Uma outra característica dos agentes teratogênicos é a sensibilidade diferencial do concepto ao agente teratogênico, ou seja, o grau de lesão depende do seu genótipo e da maneira com que este interage ao meio ambiente, o que explica que apenas alguns animais apresentem teratogênese em uma determinada população. Além disso, é importante lembrar que existe correlação dose-resposta no efeito teratogênico e que, na dependência do período de exposição, a intensidade da lesão pode variar. Assim, os agentes teratogênicos requerem um período crítico de exposição, ou seja, um período em que o organismo se apresenta especialmente suscetível aos efeitos deletérios do medicamento. Finalmente, o perfil toxicocinético do medicamento pode determinar a extensão da lesão observada.

QUADRO 66.2 Mecanismos pelos quais alguns medicamentos produzem efeitos deletérios quando administrados durante o período do desenvolvimento.

Medicamento	Mecanismo

Glicocorticoides	Bloqueio do crescimento de células do palato
Ácido acetilsalicílico	Perda do balanço osmolar
Cloranfenicol	Inibição da síntese de enzimas mitocondriais
Griseofulvina	Inibição da síntese de ácidos nucleicos
Actinomicina, rifampicina	Inibição da síntese de RNA
Ciclofosfamida	Redução das RNA e DNA-polimerases
Agentes antimetabólitos	Como são análogos de componentes vitais do organismo, prejudicam o crescimento celular

Medicamentos administrados no período do desenvolvimento e malformações

Alguns medicamentos, quando administrados durante a prenhez e mesmo no período neonatal, podem induzir efeitos nocivos na prole. Por outro lado, o emprego terapêutico de medicamentos em fêmeas prenhes ou para o tratamento de enfermidades fetais não é de uso corrente em Medicina Veterinária. Por isto, o principal enfoque sobre o assunto deve ser feito visando à administração de medicamentos em fêmeas prenhes, e, se for necessário seu emprego, a relação risco/benefício deve ser considerada.

A seguir, são feitos alguns comentários com relação aos medicamentos de uso veterinário que podem provocar malformações fetais.

Os **hormônios esteroides,** naturais ou sintéticos, têm grande importância em Medicina Veterinária, pois podem ser empregados como anabolizantes, causando inúmeros efeitos sobre o desenvolvimento animal. Combinações de hormônios sexuais, estrógeno e progesterona, aumentam a frequência de abortos e redução de membros; a administração de estrógeno, andrógenos e certos progestógenos (empregados para manter a gestação) leva à virilização do feto fêmea e, por vezes, até à total reversão dos órgãos sexuais. A maior influência dos hormônios sexuais na embriogênese é na área da diferenciação sexual. A exposição a estrógenos pode feminizar fetos machos. O dietilestilbestrol também se mostrou capaz de produzir masculinização quando administrado no período de organogênese, por estimular a adrenal fetal, aumentando a produção de andrógenos ou causando metabolismo anormal de estrógenos matemos. A testosterona também leva à masculinização do feto fêmea. Tanto os medicamentos que induzem feminização quanto virilização de fetos são, potencialmente, capazes de levar a redução de fertilidade ou mesmo infertilidade quando o animal se toma adulto. Por outro lado, já foram observadas alterações comportamentais tardias em animais expostos a hormônios sexuais, principalmente com relação a comportamentos sexualmente dimórficos.

Os hormônios da tireoide estão envolvidos na maturação nos estágios iniciais da formação de certos sistemas orgânicos, como, por exemplo, o sistema nervoso central e o esquelético. Assim, tanto a falta quanto o excesso de iodo durante a gestação são deletérios para a formação do feto.

A prolactina participa da maturação do pulmão e a administração pré-natal de doses altas produziu alterações no desenvolvimento de camundongos. Quando foram analisados os efeitos pré-natais da hiperprolactemia materna foi observada alteração na maturação sexual da prole masculina de ratos; nenhum efeito deletério foi detectado tanto no desenvolvimento destes animais como na esfera reprodutiva.

Os glicocorticoides, em doses fisiológicas, são importantes reguladores do metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras do tecido de animais adultos; no tecido fetal incrementam a diferenciação do tecido embrionário, a maturação do intestino delgado, dos pulmões e a síntese de enzimas específicas no fígado e no pâncreas, enquanto doses farmacológicas, administradas no período embriogênico, produzem fenda palatina e, mais raramente, malformações em membros. O mecanismo proposto para os efeitos teratogênicos dos glicocorticoides seria sua ligação com receptores específicos na região craniofacial, o que inibiria o crescimento das células do mesênquima do maxilar, produzindo redução concomitante da matriz extracelular. Além disso, os glicocorticoides, quando administrados durante a prenhez, reduzem o peso fetal, embora este dado seja controverso. Por outro lado, já se verificou que estas substâncias produzem alterações psicomotoras em animais

e no homem. Em certas linhagens de camundongos, os glicocorticoides produzem 100% de fenda palatina; em macacos observaram-se malformações congênitas craniofaciais, exoftalmia, edema e fenda palatina. Em coelhos, a dexametasona produz fenda palatina, defeitos no crânio e membros.

A síndrome do estresse pré-natal (EPN) não só é capaz de levar ao aumento na frequência de teratogênese em animais e no homem, como também produzir alterações funcionais de relevância em Medicina Veterinária. De fato, no estresse existe aumento de corticosterona e de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que podem ser responsáveis pelos prejuízos sexuais observados nos descendentes sujeitos à EPN, visto que os glicocorticoides interferem na produção dos hormônios hipofisários, por exemplo, diminuindo a secreção de hormônio luteinizante. Por outro lado, o ACTH aumenta a produção de progesterona e sabe-se que este hormônio possui efeitos antiandrogênicos; em cobaia, por exemplo, aumenta o catabolismo de andrógenos pelo fígado, resultando em inibição do comportamento andrógeno-dependente deste animal. Sabe-se que o ACTH é incapaz de atravessar a barreira hematencefálica. No entanto, a corticosterona materna liberada pela ativação do sistema hipotálamo-hipófise-adrenal, em resposta ao estresse, alcança prontamente a corrente sanguínea fetal. Quando a mãe é submetida a um estresse muito grande no período de diferenciação sexual do cérebro, formam-se andrógenos 10 vezes menos potentes que a testosterona que, após ser aromatizada a 17-β-estradiol, é responsável pela diferenciação sexual do cérebro; ao mesmo tempo, o próprio estresse inibe a liberação de testosterona. O resultado final é que animais submetidos à EPN, no período de diferenciação sexual do sistema nervoso central, não são perfeitamente masculinizados, tendo prejuízo na sua fertilidade, o que, em Medicina Veterinária, pode representar perdas consideráveis na produção animal.

Os estudos acerca das anormalidades relacionadas com o emprego de **anticonvulsivantes** são numerosos em seres humanos, pois seu uso é amplo quando comparado àquele em Medicina Veterinária. Muitos destes estudos apresentam resultados comuns mostrando que: (1) mulheres epilépticas têm o dobro de propensão de terem filhos com malformações maiores do que mulheres não epilépticas; e (2) a frequência de malformações apresentadas pela prole de mulheres tratadas com terapia anticonvulsivante é o dobro daquela de mulheres não tratadas. Além disso, relatou-se incidência significativamente maior de efeitos adversos em mulheres tratadas com anticonvulsivantes, tais como: morte neonatal, perinatal ou infantil, prematuridade, hipoxia, deficiência de crescimento, distúrbios de coagulação durante o período neonatal, síndrome de retirada do medicamento, convulsões e malformações maiores e menores. Estes efeitos são também relatados em estudos com animais. Os anticonvulsivantes que produzem maior índice de teratogênese são a fenitoína, a trimetadiona, os derivados da oxazolidina e o ácido valproico.

Os **antibióticos** aminoglicosídios, como estreptomicina, canamicina e gentamicina, estão associados a aumento na frequência de anomalias do VIII par de nervos cranianos (ramos vestibular e coclear), levando à perda de equilíbrio e de audição, além de maior ocorrência de hemorragias fetais e neonatais. O cloranfenicol e o tianfenicol inibem a síntese mitocondrial de proteínas. Assim, devido à inibição dose-dependente da respiração mitocondrial, redução do conteúdo de ATP e da atividade da citocromo-oxidase no tecido embrionário, ocorrem retardo do crescimento e morte fetal. Outros antibióticos, como a rifampicina e a actinomicina, por inibirem a síntese de RNA, causam malformações no sistema nervoso central. A novobiocina, a eritromicina e sulfas produzem icterícia neonatal. A tetraciclina, por ligar-se ao cálcio, deposita-se no tecido ósseo promovendo malformações ósseas e coloração dos dentes desde amarela a acastanhado. Por outro lado, a cloroquina produz retinopatia. A griseofulvina, o miconazol e o cetoconazol causam embriotoxicidade, malformações no crânio, olho, coração, palato, espinha e vértebras.

Vários **antiparasitários** testados em animais de laboratório, principalmente em ratos, mostram-se teratogênicos, porém muito poucos foram avaliados quanto à sua teratogenicidade em animais domésticos, nos quais são empregados terapeuticamente. Assim, o parbendazol, administrado no período de organogênese, promove malformações de extremidades em ovelhas, porém não é prejudicial para os embriões de vacas e porcas; em ratos induz malformações craniofaciais e esqueléticas.

O mebendazol, o hicantone e o cambendazol produzem teratogênese generalizada e embrioletalidade. O tiabendazol aumenta a frequência de ocorrência de fenda palatina e alterações ósseas. De 24 benzimidazóis testados no rato, verificou-se que a totalidade deles produziu teratogênese, sendo observado que os mais potentes da série foram o N-benzimadazolil-2-carbamato e o N-benzimidazolil-5-carbamato. Um estudo

farmacocinético comparativo do metabolismo de febantel em ratos e na ovelha mostrou que cerca de dez metabólitos deste medicamento são idênticos nas duas espécies animais; porém, apenas dois deles e o próprio febantel são responsáveis pelo efeito teratogênico nos ratos. O albendazol, administrado oralmente na dose de 25 mg/kg a bovinos nos dias 21, 31, 41, 51 e 61 da prenhez não induziu toxicose nos embriões ou fetos e todos filhotes nasceram saudáveis. O dipropionato de imidocarb, quando administrado no período de organogênese a éguas prenhes, reduziu o crescimento da vesícula embrionária e produziu aborto em alguns animais, porém os animais que foram a termo nasceram saudáveis e com peso normal. O triclorfom promove anormalidade esqueléticas e anormalidade do sistema nervoso central, bem como hipoplasia celular.

A transferência *in utero d*e ivermectina em bovinos, que receberam o antiparasitário antes da prenhez, é limitada para bezerros, porém no período lactacional ocorre acúmulo do medicamento nestes últimos. A selamectina, uma avermectina de amplo espectro endectocida, quando administrada mensalmente, por via tópica, é segura para gatos jovens, incluindo animais infectados por vermes e aqueles em período de reprodução. Em cães, nas doses recomendadas, também existem relatos de que seja segura na gestação.

Em cadelas prenhes, uma única dose de doramectina, endectocida do grupo das avermectinas, previne infestações na prole, a qual nasce e desenvolve-se normalmente; nas mães não foram observados toxicidade generalizada ou efeitos tóxicos locais.

Em bovinos, a eprinomectina *pour on* melhorou o desempenho reprodutivo dos animais.

Os **anticoagulantes,** como o varfarina e a heparina, causam problemas reprodutivos e teratogênese. Um terço dos fetos expostos a estas substâncias é abortado, nasce morto ou com anormalidades estruturais.

A privação de nutrientes maternos, como, por exemplo, a vitamina A e o ácido fólico, pode levar a malformações, retardo no crescimento e embrioletalidade. Neste sentido, agentes que reduzem a disponibilidade de nutrientes essenciais para o embrião, como o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), que é um captador de metais e também anticoagulante, e a aminopterina (ácido fólico), produzem efeitos similares àqueles observados com restrição da dieta materna, antes relatados.

O grupo de compostos denominados **retinoides**, que abrangem tanto o retinol quanto seus derivados naturais, especialmente a vitamina A (retinol + betacaroteno), são agentes teratogênicos, pelo menos em parte, e atribuem-se seus efeitos à conversão dos retinoides em ácido transretinoico e metabólitos. Os riscos associados ao emprego destas substâncias variam muito na dependência da espécie estudada, devido às diferenças metabólicas entre as espécies. Doses terapêuticas de isotretinoides, derivados do retinol, são teratogênicas para seres humanos, ao passo que em camundongos produzem poucos efeitos, pois roedores apresentam pequeno transporte transplacentário da substância associado à baixa isomerização a ácido transretinoico. A hipervitaminose A pode produzir exencefalia, micro-oftalmia, exoftalmia, outras anomalias craniofaciais e malformações de membros. Outros relatos associam, em seres humanos, o emprego de isotretinoides com a ocorrência de aborto espontâneo, 4 a 5% de mortalidade perinatal, morte prematura e cerca de 25% de malformações.

Os **antineoplásicos**, pelos seus mecanismos de ação, promovem teratogênese. Dentre estes, os antimetabólitos como o metotrexato são capazes de produzir defeitos crâniofaciais, deformidade nos membros, redução no peso e crescimento fetal. A ciclofosfamida é um precursor de uma mostarda nitrogenada alquilante antineoplásica (e agente imunossupressor) que deve ser ativado no fígado para formar a aldofosfamida ativa. Usada no tratamento de linfoma e leucemia, a ciclofosfamida aumenta a mortalidade perinatal e promove retardo no crescimento, malformações cefálicas, do sistema nervoso central, palato e membros.

A **vitamina D** causa dano no desenvolvimento da musculatura esquelética, principalmente em ossos longos e extremidades, pois ocorre deposição excessiva de cálcio.

Alguns **metais**, como cádmio, arsênico, chumbo e mercúrio, são capazes de levar a malformações, tanto estruturais como funcionais. Em animais de laboratório, a exposição pós-natal ao chumbo promoveu desmasculinização, efeito este revertido pela administração de GnRH logo após o nascimento.

Os **salicilatos** são conhecidos agentes teratogênicos desde a década de 1950. As anormalidades observadas são malformações esqueléticas, espinha bífida, anomalias cardíacas e de coagulação. Observa-se ainda maior incidência de abortos ou reabsorções fetais.

Existem evidências de que alguns anti-histamínicos levam a teratogênese e morte fetal. Assim, a pirimetamina produz não só morte fetal, como também 43% de anormalidades quando administrada a ratos no 9º dia de gestação; se administrada em períodos mais tardios da gestação leva a altos níveis de teratogênese, que são dose-dependentes. A meclizina e a clorciclizina produzem fenda palatina, braquignatia e microstomia; detectou-se também redução no número de ossos. Estes dois anti-histamínicos não interferem na concepção, porém sua administração no período de organogênese leva a 30% de reabsorções e 40% de malformações. Sugere-se que o seu metabólito, a norciclizina, seja responsável por estes efeitos.

Outros anti-histamínicos, como a prometazina, a difenidramina e o astemizol, não causam anormalidades físicas, porém estes dois últimos, quando administrados a ratas durante toda a gestação, reduzem o comportamento sexual dos filhotes machos, por interferir na neurotransmissão central.

No Quadro 66.3 estão resumidos os efeitos de alguns medicamentos que produzem malformações e outros efeitos na reprodução de animais, quando empregados nos diferentes períodos do desenvolvimento animal.

Eliminação de agentes pelo leite

O leite é uma mistura complexa de proteínas, carboidratos, gorduras e líquidos com composição similar à do soro, que varia entre as espécies animais, durante os vários períodos da amamentação e, mesmo, segundo o tipo de alimentação da lactante.

A eliminação de medicamentos ou de seus metabólitos no leite é assunto de importância em Medicina Veterinária e em saúde pública. Por outro lado, a excreção destes produtos no leite pode ser benéfica para os animais, pois esta é uma via de eliminação; entretanto, pode causar inúmeros e graves problemas para a prole. Acrescente-se ainda que o neonato tem baixa capacidade de biotransformar estes agentes pela imaturidade dos seus sistemas enzimáticos. A taxa de eliminação de medicamentos por essa via depende da: (1) concentração do agente no sangue; (2) capacidade do medicamento de difundir-se através das membranas celulares, lembrando que o pH do leite é menor do que o do plasma, o que facilita a excreção de substâncias básicas; (3) afinidade pelos constituintes do leite; e (4) quantidade a ser eliminada e eficiência das vias de destoxificação e excreção. Neste sentido, o leite, por ser uma emulsão de lipídios em solução aquosa de proteínas, pode excretar tanto medicamentos hidrossolúveis como lipossolúveis. Potencialmente, todos os medicamentos lipossolúveis podem ser excretados no leite. Portanto, há sempre necessidade de se respeitarem os períodos de carência quando se emprega um determinado agente terapêutico que possa, eventualmente, ser eliminado pelo leite.

QUADRO 66.3 Medicamentos que produzem teratogênese, anomalias fetais ou efeitos tóxicos no desenvolvimento de animais.

Medicamento	Alterações
Hormônios	
Andrógenos	Virilização de fêmeas, defeitos genitais
Estrógenos	Feminiza fetos machos
Progesterona	Defeitos genitais, masculinização de fêmeas, hipertrofia de clitóris
Dietilestilbestrol	Virilizante, embrioletalidade, criptorquidia
Glicocorticoides	Fenda palatina
Anticonvulsivantes	
Fenitoína	Fenda palatina, defeitos cardiovasculares, hipoplasia de dedos, baixo peso ao nascer, alto índice de mortalidade
Trimetadiona	Microcefalia, anormalidades craniofaciais e cardíacas, hipoplasia digital
Ácido valproico	Defeitos do tubo neural, espinha bífida, lesões espinais e hidrocefalia

Antimicrobianos	
Aminoglicosídios	Dano no VIII nervo, levando a ototoxicidade, surdez e alterações de equilíbrio
Cloranfenicol	Morte fetal
Cloroquina	Retinopatia
Griseofulvina, miconazol e cetoconazol	Embriofetotoxicidade, malformações de crânio, olho, face, coração, palato, espinha e vértebras
Tetraciclinas	Descoloração dos dentes, incorporação no tecido ósseo
Sulfas	Icterícia neonatal
Antiparasitários	
Parbendazol, hicantone e cambendazol	Teratogênese generalizada e embrioletalidade
Tiabendazol	Fenda palatina, fusão de vértebras e malformação de membros
Triclorfon	Anormalidades esqueléticas, lesões no sistema nervoso central, hipoplasia celular
Imidocarbe	Reduz o crescimento da vesícula embrionária e produz abortos em éguas
Anticoagulantes	
Varfarina e heparina	Efeitos pré-natais: malformação do SNC, defeitos nos olhos e cardíacos; abortos, natimortos Efeitos pós-natais: baixo peso ao nascer, tamanho menor, retardo no desenvolvimento
Vitaminas e metais	
Vitamina A	Exoftalmia, microftalmia, anomalias craniofaciais e de membros
Vitamina D	Anomalias ósseas, principalmente em ossos longos e extremidades
Arsênico	Malformação geniturinária, anormalidades ósseas
Cádmio	Fenda palatina, malformação mandibular
Chumbo	Hemorragias cerebrais, hidrocefalias e outras anomalias do SNC
Manganês	Alterações esqueléticas e ataxia em galinhas, camundongos, ratos e cobaias
Mercúrio	Malformação de SNC, olhos e corpo
Zinco	Deficiência do metal: largo espectro de defeitos que incluem hidrocefalia
Analgésicos antipiréticos	
Salicilatos	Abortos ou reabsorções, malformações esqueléticas, espinha bífida, anomalias cardíacas, predisposição a hemorragias
Anti-histamínicos	
Clorciclizina e ciclizina	Fenda palatina, microstomia, cataratas, braquignatia, abortos
Antineoplásicos	
Antimetabólitos: metotrexato	Defeitos craniofaciais, deformidade nos membros, redução no peso e no crescimento fetal

Agentes alquilantes: ciclofosfamida	Mortalidade, retardo no crescimento, malformações cefálicas, do SNC, do palato e dos membros

SNC: sistema nervoso central.

BIBLIOGRAFIA

Adams, J. Principles of neurobehavioral teratology. *Rep Toxicol*., v. 7, p. 171-173, 1991.

Adams, J. Structure-activity and dose-response relationships in the neural and behavioral teratogenesis of retinoids. *Neutoxicol Teratol*., v. 15, p. 193-202, 1993.

Adams, J. Prenatal exposure to teratogenic agents and neurodevelopmental outcome. *Res Inf Assesm*., v. 25, p. 63-72, 1989.

Almeida, R.G.; Massoco, C.O.; Spinosa, H.S.; Bernardi, M.M. Perinatal astemizole exposure in the rat throughout gestation: long-term behavioral and anatomical effects associated with reproduction. *Comp Biochem Physiol*., v. 114, p. 123-127, 1996.

Baumann, G. Growth hormone, somatomedin, and prolactin in pregnacy: Their secretion and effects in mother, fetus and newborn. *Pedriatic Adolesc Endocrinol*., v. 5, p. 17-35, 1979.

Berge, G.N.; Nafstad, I. Distribution and placental transfer of trichlorfon in guinea piggs. *Arch Toxicol*., v. 59, p. 26-29, 1986.

Berge, G.N.; Fonnum, F.; Sognem, S. Neurotoxicological examination of the piglet brain after prenatal and postnatal exposure to trichlorfon. *Acta Vet Scand*., v. 28, p. 313-320, 1987.

Birbaum, L.S. Pharmacokinetic basis of age-related changes in sensitivity to toxicants. *Annu Rev Pharmacol*., v. 31, p. 101-128, 1991.

Chiavegatto, S.; Oliveira, C.A.; Bernardi, M.M. Prenatal exposure to diphenhydramine: effects on physical development, open field, and gonadal hormone levels in adults. *Neurotoxicol Teratol*., v. 19, p. 511-516, 1997.

Delatour, P.; Dauson, M.; Garnier, F.; Benoit, E. Metabolism-embryotoxicity relationship of febantel in the rat and the sheep. *Ann Rech Vet*., v. 13, p. 163-1970, 1982.

Delatour, P.; Richard, Y. Proprietés embryotoxiques et antimitotiques em série benzimidazole. *Thérapie*, v. 31, p. 505-515, 1976.

Duncan, W.A.M.; Lemon, P.G. The effects of methyl-5(6)-butyl-2-benzimidazole carbamate (parbendazole) on reproduction in sheep and other animals. IX. Effect of administration to the pregnant rabbit. *Cornell Vet*., v. 64, p. 104-108, 1974.

Chamberlain, P. L; Fowler, B. A. Sexton, M.J. Peggins, J.O; von Bredow, J. Preliminary studies of offspring exposure to phenylbutazone and ivermectin during the perinatal period in a Holstein cow–calf model. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 187, p. 198-208, 2003.

Chiavegatto, S.; Bernardi, M.M. Effects of prenatal diphenhydramine exposure on dopaminergic function in adult rats. *Pharmacol Biochem Behav.*, v. 40, p. 191-193, 1991.

Chiavegatto, S.; Bernardi, M.M.; Spinosa, H. Effetcs of prenatal diphenhydramine administration on sexual behavior of rats. *Bras J Med Biol Res.,* v. 22, p. 729-732, 1989.

Chiodo, F.; Verucchi, G.; Mori, F.; Attard, L; Ricchi, E. Infective diseases during pregnancy and their teratogenic effects. *Ann Inst Super Sanitá*, v. 29, p. 57-67, 1993.

Epe C, Pankow WR, Hackbarth H, Schnieder T, Stoye M. A study on the prevention of prenatal and galactogenic Toxocara canis infections in pups by treatment of infected bitches with ivermectin or doramectin. *Appl Parasitol*., v. 36 p. 115-23, 1995.

Farrar, H.C.; Blumer, J.L. Fetal effects of maternal drug exposure. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*., v. 31, p. 525-547, 1991.

Gal, P.; Sharpless, M.K. Fetal drug exposure – behavioral teratogeneses. *Drug Intell Clin Pharm.,* v. 18, p. 186-201.

Gerenutti, M.; De Souza-Spinosa, H.; Bernardi, M.M. Algumas considerações sobre a toxicologia do desenvolvimento. *Comun Cient Fac Med Vet Zootec Univ.*, v. 15, p. 27-29, 1991.

Faustman, E.M.; Gohlke, J.M.; Ponce, R.A.; Lewandowski, T.A.; Seely, M.R.; Whittaker, S.G.; Griffith, W.C. Experimental approaches to evaluate mechanisms of developmental toxicity. In: Developmental and reproductive toxicology, Hood, RD, Taylor Francis, CRC Press; 2006. p. 15-60.

Jainudeen, M.R.; Hafez, E.S.E. Gestation, prenatal physiology, and parturition. In: Hafez, E.S.E. *Reproduction in farm animals*. Malvern: Lea & Fibiger; 1993, p. 213-235.

Harbinson, R. Teratogens. In: Casarett e Doull's: *The basic science of poisons,* New York: MacMillan; 1975. p. 158-175.

Hood, R.D. Principles of developmental toxicology revisited. In: *Developmental and reproductive toxicology*. Taylor & Francis Group, CRC; 2006. p. 3-14.

Hurley, L.S. *Developmental nutrition*. New Jersey: Prentice-Hall, Englewood Cliffs; 1980.

Krautmann, M.J.; Novotny, M.J.; De Keulenaer, K, Godin, C.S.; Evans, E.I.; McCall J.W.; Wang, C.; Rowan, T.G.; Jernigan, A.D. Safety of selamectin in cats. *Veterinary Parasitology*, v. 91, p. 393-403, 2000.

Mahony, D.P. Perinatal toxicology: problems and hazards. *Acta Toxicol.,* supl.5, p. 64-66, 1981.

Manson, J.M. Teratogens. In: Casarett e Doull's: *The basic science of poisons*. New York: MacMillan; 1986. p. 195-222.

Manson, J.M. Test methods for assessing female reproductive and developmental toxicology. In: Hayes, AW. *Principles and methods of toxicology*. New York: Raven Press; 1989. p. 311-360.

Mantovani, A.; Ricciardi, C.; Macri, C.; Stazi, A.V. Prenatal risks deriving from environmetal chemicals. *Ann Inst Super Sanitá.*, v. 29, p. 47-55, 1993.

Mastroiacoco, P.; Botto, L.; Serafini, M.; Zampino, G. Antiepileptic drug therapy and congenital defects. *Ann Inst Super Sanitá.*, v. 29, p. 77-87, 1993.

McElhatton, P.R. Effects of drugs in pregnancy. *Therapeutics,* v. 11, p. 337-340, 1984.

Mirkes, P.E. Cyclophosphamide teratogenesis: a review. *Teratog Carcinog Mutagen.*, v. 5, p. 75-88, 1985.

Novotny, M.J.; Krautmann, M.J.; Ehrhart, J.C.; Godin, C.S.; Evans, E.I.; McCall, J.W. *et al*. Safety of selamectin in dogs. *Veterinary Parasitology*, v. 91, p. 377-391, 2000.

Poul, J.M. Effects of perinatal ivermectin exposure on behavioral development of rats. *Neurotoxicol Teratol*., v. 10, p. 267-72, 1988.

Saillenfait, A.; Vanner, B. Methodological proposal in behavioural teratogenicity testing: assesmente of propoxiphene, chlorpromazine, and vitamin A as positive control. *Teratology*, v. 37, p. 185-199, 1988.

Sanches, J.; Nodvet, A.; Dohoo, I; DesCoteaux, L. The effect of eprinomectin treatement at calving on reproduction parametrs in adult dary cows in Canada. *Preventive Veterinary Medicine*, v. 56, p. 165-171, 2002.

Sant'Ana, M.G.; Spinosa, H.S.; Florio, J.C; Bernardi, M.M.; Oliveira, C.A; Sarkis, J.E.S.; Kakazu, M.H. Role of early GnRH administration in sexual behavior disorders of rat pups perinatally exposed to lead. *Neurotoxicol Teratol*., v. 23, p. 1-11, 2001.

Schneider, T.; Heidemann, R.; Epe, C.; Stoye, M. Investigations into the efficacy of doramectin on reactivated somatic larvae of Ancylostoma caninum Ercolani 1859 (Ancylostomatidae) in pregnant bitches. *Zentralbl Veterinarmed B*., v. 41, p. 603-7, 1994.

Silva, F.M. *Hiperprolactinemia materna no período perinatal: efeitos sobre comportamentos ligados à esfera sexual da prole de ratas*. Dissertação de mestrado. Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, 2000.

Theodorides, V. J.; Carakostas, M.C.; Colaiaene, J.J.; Freeman, J.F.; Page, S.W. Safety of albendazole in developing bovine fetuses. *Am J Vet Res.*, v. 54, p. 2171-2174, 1993.

Tilson, H.A. Developmental neurotoxicology risk assesment. In: Cahng, L.W.; Slikker Jr., W. *Approaches and methods in neurotoxicology,* p. 805-814, 1995.

Wilson, J.G. The evolution of teratological tests. *Teratology*, v. 20, p. 205-2011, 1979.

67

Avanços Biotecnológicos na Obtenção de Medicamentos

Ricardo Titze de Almeida

INTRODUÇÃO

A Farmacologia é a ciência que estuda a ação de substâncias químicas nos organismos vivos. Trata-se de uma área do conhecimento bastante ampla, abrangendo o conhecimento da origem dos medicamentos, suas características físico-químicas, farmacocinéticas, farmacodinâmicas, usos terapêuticos, efeitos colaterais, entre outros (ver *Capítulo 1*). Além de ampla, a Farmacologia está em constante evolução, impulsionada pelos progressos da ciência vindos de diferentes áreas correlatas. O objetivo deste capítulo é apresentar recentes progressos científicos e tecnológicos com implicações diretas ou indiretas na terapêutica de doenças. Serão apresentadas as contribuições da nanociência para a Farmacologia, os métodos de produção de medicamentos recombinantes, o potencial das células-tronco como agentes terapêuticos e, finalmente, a interferência do RNA.

NANOCIÊNCIA APLICADA À FARMACOLOGIA

O termo **nanociência** foi cunhado para descrever estudos com estruturas cuja dimensão situa-se na ordem de nanômetros. Nanotecnologia, neste sentido, significa a criação, a manipulação e a aplicação de objetos cujo tamanho seja de 1 a 100 nanômetros. A aplicação dos métodos da nanotecnologia na área da biologia originou a denominada nanobiotecnologia, área do conhecimento que busca obter novos tipos de biomateriais com diferentes propósitos. Assim, já foram obtidos nanomateriais para engenharia tecidual, sensores para detecção de alterações conformacionais em macromoléculas de uso no diagnóstico de doenças, nanoporos que possibilitam a passagem de moléculas individuais para sequenciamento de DNA, materiais para obtenção de imagens de moléculas ou células e, de interesse no presente capítulo, nanopartículas para a indústria de medicamentos.

Um dos impactos mais significativos da nanotecnologia na terapêutica de doenças foi a descoberta de que as moléculas dos medicamentos poderiam ser vinculadas a nanopartículas, proporcionando novas formas de liberação de medicamentos no organismo. Essa mudança tem sido particularmente relevante para medicamentos de baixo índice terapêutico, como os antineoplásicos (ver *Capítulo 53*). A posologia e os efeitos colaterais desses medicamentos poderiam ser reduzidos, por exemplo, via vetorização dos medicamentos para os alvos biológicos, utilizando-se as nanotecnologias. Além da vetorização, outras vantagens farmacocinéticas poderiam ser alcançadas. A solubilidade de medicamentos, por exemplo, poderia ser aumentada via formulação das moléculas em nanossuspensões cristalinas ou em nanopartículas orgânicas ou lipídicas que poderiam, também, permanecer na circulação por maiores períodos de tempo. Na sequência, serão apresentadas as aplicações da nanotecnologia no campo da Farmacologia, particularmente aquelas ligadas à nanoestruturação de moléculas de medicamentos.

Nanopartículas carreadoras de medicamentos

A correta liberação das moléculas dos medicamentos de suas formas farmacêuticas é um aspecto de vital importância para a sua farmacocinética e, consequentemente, para seu próprio emprego terapêutico. Um exemplo simples e ilustrativo é o do revestimento dos medicamentos com envoltórios rígidos, as drágeas, visando preservar as moléculas da ação do suco gástrico e, assim, possibilitar a sua absorção pelas células do epitélio intestinal (ver *Capítulo 2*).

Recentemente, novos sistemas de liberação de medicamentos têm sido desenvolvidos, com apoio de conhecimentos advindos do campo da nanotecnologia. Trata-se de um grande avanço tecnológico, no qual medicamentos antigos ou em desuso vêm sendo reavaliados para uso terapêutico – "velhos medicamentos, novas formulações" –, fato que tem possibilitado à indústria farmacêutica economizar os vultosos investimentos necessários à obtenção de novas moléculas. Esses novos sistemas de liberação têm por objetivo solucionar os principais problemas de formulação de medicamentos, a saber:

- Baixa solubilidade
- Baixa estabilidade, o que reduz sua vida de prateleira
- Baixa biodisponibilidade
- Meia-vida curta
- Efeitos colaterais graves, necessitando, por exemplo, de vetorização para o alvo para redução da dose administrada.

Tais sistemas podem incluir componentes biológicos (p. ex., lipossomos), polímeros, materiais baseados em silicone ou carbono ou, ainda, metais (Quadro 67.1). Devido à importância que os lipossomos e as nanopartículas poliméricas hoje representam para a obtenção de novos medicamentos, serão feitos comentários específicos a seguir.

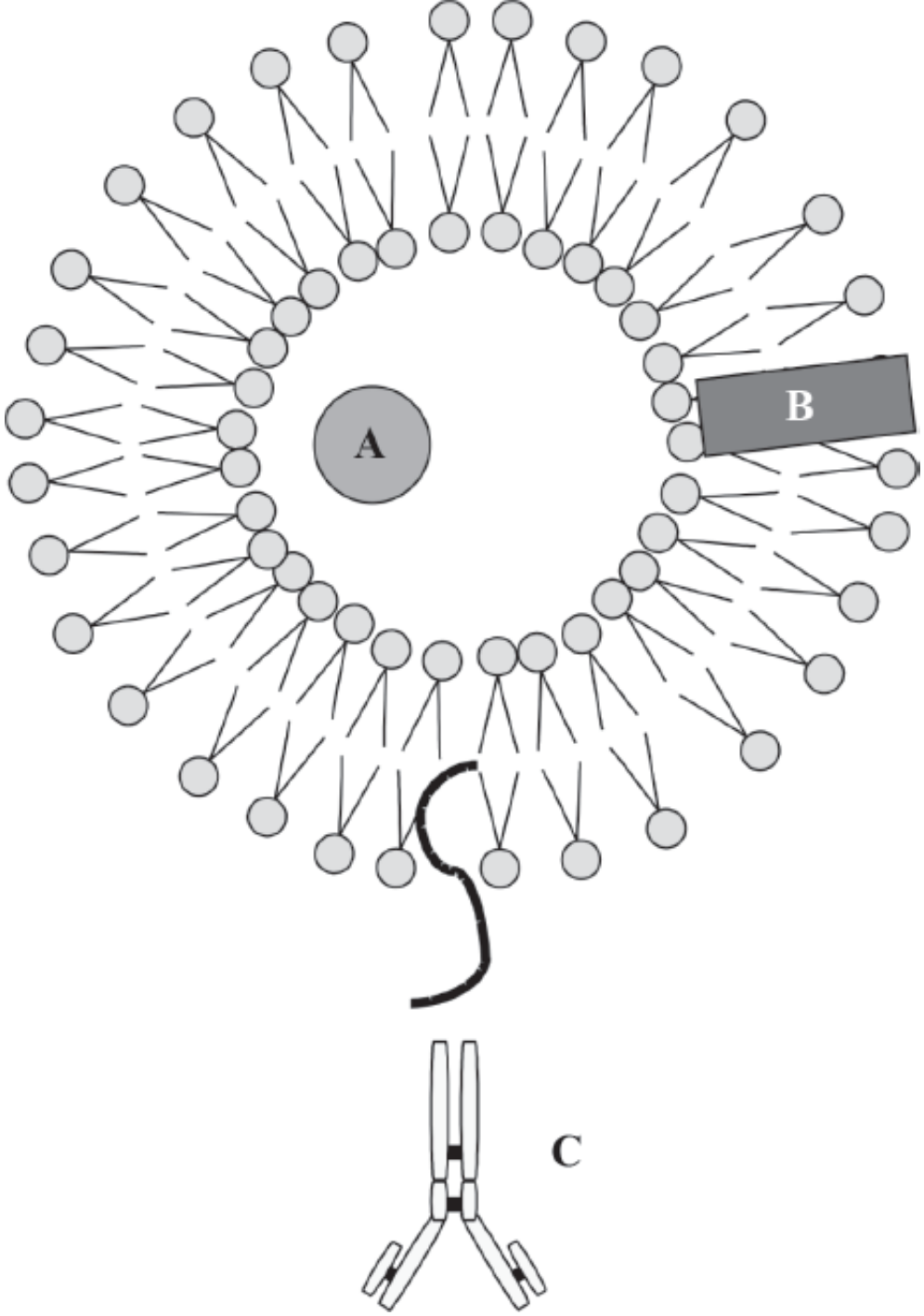
Lipossomos

Estudos realizados na década de 1940 mostraram que os fosfolipídios, quando colocados em soluções aquosas, têm a capacidade de se organizar em bicamadas lipídicas, formando estruturas esféricas. Esta propriedade fundamentou o uso dos lipossomos, estruturas esféricas, fechadas, formadas por uma ou mais bicamadas lipídicas concêntricas (Figura 67.1). Trata-se de nanoestruturas que têm a "versatilidade" de apresentar um compartimento aquoso, situado em seu interior, e outro lipídico, representado pela própria bicamada lipídica da superfície externa da esfera. Isto possibilita ao lipossomo carrear tanto os medicamentos hidrossolúveis quanto aqueles lipossolúveis, alterando drasticamente a farmacocinética do medicamento em questão. Ao atingir o alvo no organismo, o lipossomo pode fundir-se com a bicamada lipídica da célula, ser adsorvido ou sofrer endocitose, liberando o princípio ativo do medicamento no compartimento intracelular.

A importância da lipossolubilidade para a farmacocinética dos medicamentos foi devidamente tratada no *Capítulo 4*.

QUADRO 67.1 Nanoestruturas para liberação de medicamentos.

Tecnologias	Material
Biológicas	Lipídios (vesículas, nanotubos, anéis), peptídios (nanopartículas), ácidos nucleicos, polissacarídeos, vírus
Poliméricas	Polímeros (ácido láctico, ácido glicólico, etilenoglicol)
Nanoestruturas de silicone	Silicone (poros, nanopartículas)
Nanoestruturas de carbono	Carbono (nanotubos)
Metais	Ouro, prata, paládio, platina (nanopartículas)



■ **Figura 67.1** Representação esquemática de um lipossomo contendo medicamentos hidrossolúveis (A), lipossolúveis (B) e um anticorpo (C).

Além de apresentarem capacidade de carrear medicamentos hidro- e lipossolúveis, os lipossomos vêm também se destacando por apresentarem diversas outras propriedades biológicas (Quadro 67.2). Têm adequada biocompatibilidade, podem proteger as moléculas do medicamento de condições externas e, também, são facilmente captados para o meio intracelular. Além disto, as propriedades estruturais dos lipossomos podem ser facilmente alteradas de acordo com a demanda farmacêutica. Diversos estudos têm avaliado técnicas para direcionar os lipossomos para o local de ação do medicamento por ele carreado, particularmente nos casos de câncer. Esta vetorização do lipossomo pode ser alcançada adicionando-se anticorpos específicos (p. ex., anticorpo CC52 presente no adenocarcinoma de cólon), ou anticorpos contra epítopos presentes em diferentes células tumorais, como, por exemplo, o receptor de transferrina (Figura 67.1C).

Os lipossomos podem ser classificados de acordo com a sua estrutura lamelar ou com a sua formulação. Quanto ao primeiro aspecto, lipossomos podem ser unilamelares ou multilamelares, em função do número de camadas lipídicas concêntricas. Lipossomos unilamelares são formados por uma única bicamada lipídica; têm tamanho de 50 a 200 nanômetros e apresentam um grande compartimento aquoso interior onde são

acomodados medicamentos hidrossolúveis. Lipossomos multilamelares apresentam várias camadas lipídicas concêntricas, o que lhes confere maior dimensão – 1 a 5 micrômetros, e favorece o transporte de medicamentos lipossolúveis. Quanto à formulação, os lipossomos são classificados em:

QUADRO 67.2 Propriedades desejáveis dos lipossomos.

Propriedade	Descrição
Biocompatibilidade	Lipossomos são moléculas compatíveis com sistemas biológicos; podem ser utilizados em formulações de medicamentos sem causar efeitos tóxicos ao indivíduo
Flexibilidade para carrear medicamento	Medicamentos hidrossolúveis podem acomodar-se no interior aquoso da esfera lipídica, e os lipossolúveis distribuem-se na bicamada lipídica da esfera lipossomal
Capacidade de proteger as moléculas do medicamento de fatores externos	Medicamentos incorporados em lipossomos estão protegidos das variações biológicas existentes nos diferentes compartimentos do organismo
Liberação de medicamentos no meio intracelular ou mesmo dentro de compartimentos da célula	As moléculas do medicamento carreadas nos lipossomos podem ser liberadas no meio intracelular por diferentes mecanismos, incluindo adsorção na superfície celular, fusão com a membrana celular e endocitose
Flexibilidade de composição	As características de tamanho, carga e as propriedades da superfície dos lipossomos (p. ex., anticorpos) podem ser alteradas por intermédio da adição de novos ingredientes na mistura lipídica, adequando o lipossomo à necessidade terapêutica em questão

- Convencionais
- Lipossomos de longa duração, também denominados de lipossomos furtivos
- Lipossomos vetorizados, também referidos como sítio-específicos ou funcionalizados
- Lipossomos catiônicos.

As características de cada tipo de lipossomo são apresentadas no Quadro 67.3.

Atualmente existem diversos produtos já disponíveis ou em fase de testes contendo preparações lipossomais de medicamentos, incluindo os antineoplásicos daunorrubicina (Daunoxome®), doxirrubicina (Mycet®), citarabina (Depocyt®), vincristina (Onco TCS®), lutortecan (NX211®) – ver *Capítulo 53* – e os medicamentos antifúngicos anfotericina B (Ambisome®) e nistatina (Nyotran®) – ver *Capítulo 40*. Diversos estudos têm mostrado o potencial dos lipossomos para carrear proteínas, como a enzima asparaginase, e os hormônios peptídicos, como a insulina. Também poderão ser empregados como carreadores de ácidos nucleicos utilizados na terapia gênica, os denominados vetores não virais de ácidos nucleicos. Em síntese, o desenvolvimento de lipossomos com finalidade farmacêutica é uma área em franca expansão. Os resultados bastante positivos alcançados pelos medicamentos lipossomais já disponíveis no mercado têm impulsionado a pesquisa e o desenvolvimento tecnológico neste campo do conhecimento, o que irá resultar em um crescente número de novos produtos chegando ao mercado nos próximos anos.

Nanopartículas poliméricas

Várias nanopartículas com diferentes composições e aplicações têm sido progressivamente desenvolvidas, oferecendo vantagens em relação aos lipossomos. As nanopartículas poliméricas têm recebido atenção crescente por apresentarem características importantes em termos de segurança e de farmacocinética. Entre as nanoestruturas poliméricas mais amplamente investigadas estão as nanopartículas constituídas de polímeros de ácido láctico-*co*glicólico ou PLGA. Tais nanopartículas apresentam várias propriedades desejáveis, incluindo biocompatibilidade, biodegradabilidade e liberação sustentada, sendo livres de efeitos tóxicos ao organismo. À medida que as nanopartículas vão sendo degradadas no organismo, são liberados o ácido láctico e o ácido

glicólico que as constituíam e, por consequência, as próprias moléculas dos medicamentos.

Nanopartículas de PLGA têm sido empregadas para carrear hormônios e medicamentos de diferentes grupos farmacológicos, incluindo hormônio do crescimento, risperidona, anfotericina B, voriconazol, fluconazol, ciprofloxacino, rifampicina e minociclina. São potencialmente úteis em Medicina Veterinária para veicular moléculas empregadas no controle da reprodução animal, controle de ectoparasitas, vacinações, transporte de hormônios utilizados como promotores de crescimento. Exemplos de produtos comerciais veterinários estruturados em nanopartículas são o Lutamate Plus®, contendo hormônio esteroide, Ivomec® SR, com ivermectina, e Smartshot® para liberação sustentada de vitamina B_{12}.

PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS PELA TECNOLOGIA DO DNA RECOMBINANTE

A tecnologia do DNA recombinante (TDR) compreende um conjunto de técnicas que têm sido extensivamente utilizadas na pesquisa científica e, também, no desenvolvimento tecnológico de produtos de interesse comercial, como os medicamentos, objeto deste capítulo. Produtos farmacêuticos recombinantes têm assumido crescente importância nas áreas médica e veterinária.

Para a produção destes medicamentos, são utilizadas várias metodologias da TDR, pelas quais pode-se clivar o DNA com enzimas de restrição, sequenciar genes, identificar sequências de DNA em amostras biológicas e clonar genes de interesse (Quadro 67.4).

Sucintamente, a produção de um medicamento recombinante envolve a clonagem do fragmento de DNA que codifica a proteína de interesse (inserto) em um vetor de expressão. Este vetor de expressão contendo o inserto é então introduzido em um microrganismo, como a *Escherichia coli*, que será cultivado em condições apropriadas para induzir a síntese da proteína recombinante (Figura 67.2). Esta proteína será posteriormente purificada para ser utilizada na preparação do medicamento comercial.

QUADRO 67.3 Tipos de lipossomos, segundo as formulações.

Tipos de lipossomos	Características
Convencionais	Foram introduzidos para solução de problemas terapêuticos, em particular de farmacocinética. Protegem as moléculas do medicamento da degradação, e sua natureza lipídica favorece a distribuição passiva através de barreiras biológicas. Lipossomos convencionais são rapidamente capturados pelo sistema fagocítico mononuclear e assim removidos da circulação. Se de um lado a rápida fagocitose prejudica a manutenção de níveis plasmáticos do lipossomo, de outro favorece a terapêutica de doenças infecciosas causadas por patógenos intracelulares destas células, como é o caso da Leishmania, ou de doenças hematológicas malignas que envolvam leucócitos. Ex.: Ambisome® (anfotericina B) e Daunoxome® (daunorrubicina)
Lipossomos de longa duração ou furtivos	A superfície lipossômica é revestida com camada hidrofílica, o que previne o reconhecimento destas moléculas pelo sistema fagocítico mononuclear, fato que lhes confere a denominação de lipossomos furtivos. Assim, apresentam a vantagem de maior tempo de circulação plasmática, quando comparados com os lipossomos convencionais. Em geral, os revestimentos utilizados são o polietilenoglicol (PEG) e os componentes hidrofílicos naturais, como fosfatidilinositol e monossialogangliosídeo. Ex.: Doxil® e Caelyx®, ambos contendo o antineoplásico doxorrubicina
Lipossomos vetorizados ou sítio-específicos	A superfície do lipossomo recebe uma molécula ligante que o direciona para a célula-alvo, aumentando a liberação do fármaco no local de ação. São também conhecidos como lipossomos funcionalizados, e o termo "funcionalização" refere-se justamente à adição deste ligante. Em geral, os ligantes de reconhecimento utilizados são os anticorpos monoclonais (imunolipossomos), mas também podem ser empregadas outras moléculas como glicopeptídios, ligantes de receptores específicos, proteínas virais,

	entre outros. Há vários produtos em fase adiantada de testes, incluindo os antineoplásicos doxorrubicina e vincristina, respectivamente vetorizados com anti-CD22 e anti-CD19
Lipossomos catiônicos	Lipossomos catiônicos apresentam cadeias de ácido graxo com grupamentos que conferem carga positiva ao lipossomo, fato que favorece o encapsulamento de moléculas de ácidos nucleicos – DNA e RNA. Isto os protege da degradação por enzimas nucleases e facilita a sua introdução no interior de células – transfecção celular. São exemplos o Lipofectin® e o Transfectan®

QUADRO 67.4 Principais metodologias e finalidades da tecnologia do DNA recombinante.

Metodologia	Finalidade
Clivagem do DNA com enzimas de restrição	Clivar o DNA em sítios específicos, o que facilita o isolamento e a manipulação de genes individuais
Sequenciamento do DNA	Sequenciar um fragmento de DNA, para conhecimento da sequência de nucleotídios de determinado gene e das regiões vizinhas. Essas sequências podem ser utilizadas para determinação dos aminoácidos codificados pelo gene, para identificação de genes via PCR, entre outros
Hibridação de ácidos nucleicos	Baseada na propriedade dos nucleotídios de formar pontes de hidrogênio entre bases complementares; pode-se, por exemplo, utilizar sondas marcadas para identificar sequências específicas de DNA ou RNA na amostra investigada ou anelar *primers* para a amplificação de fragmentos de DNA por PCR
Clonagem do DNA	Introdução de um fragmento de DNA em um plasmídio, que pode ser inserido no interior de uma bactéria (transformação de *E. coli*), possibilitando a multiplicação desta sequência de interesse

PCR (*polymerase chain reaction*): reação em cadeia de polimerase.

Serão apresentadas, a seguir, as metodologias já descritas aqui, utilizadas na produção de medicamentos recombinantes, particularmente:

- Clivagem do DNA com enzimas de restrição
- Clonagem de DNA
- Expressão de proteínas recombinantes.

Clivagem do DNA com enzimas de restrição

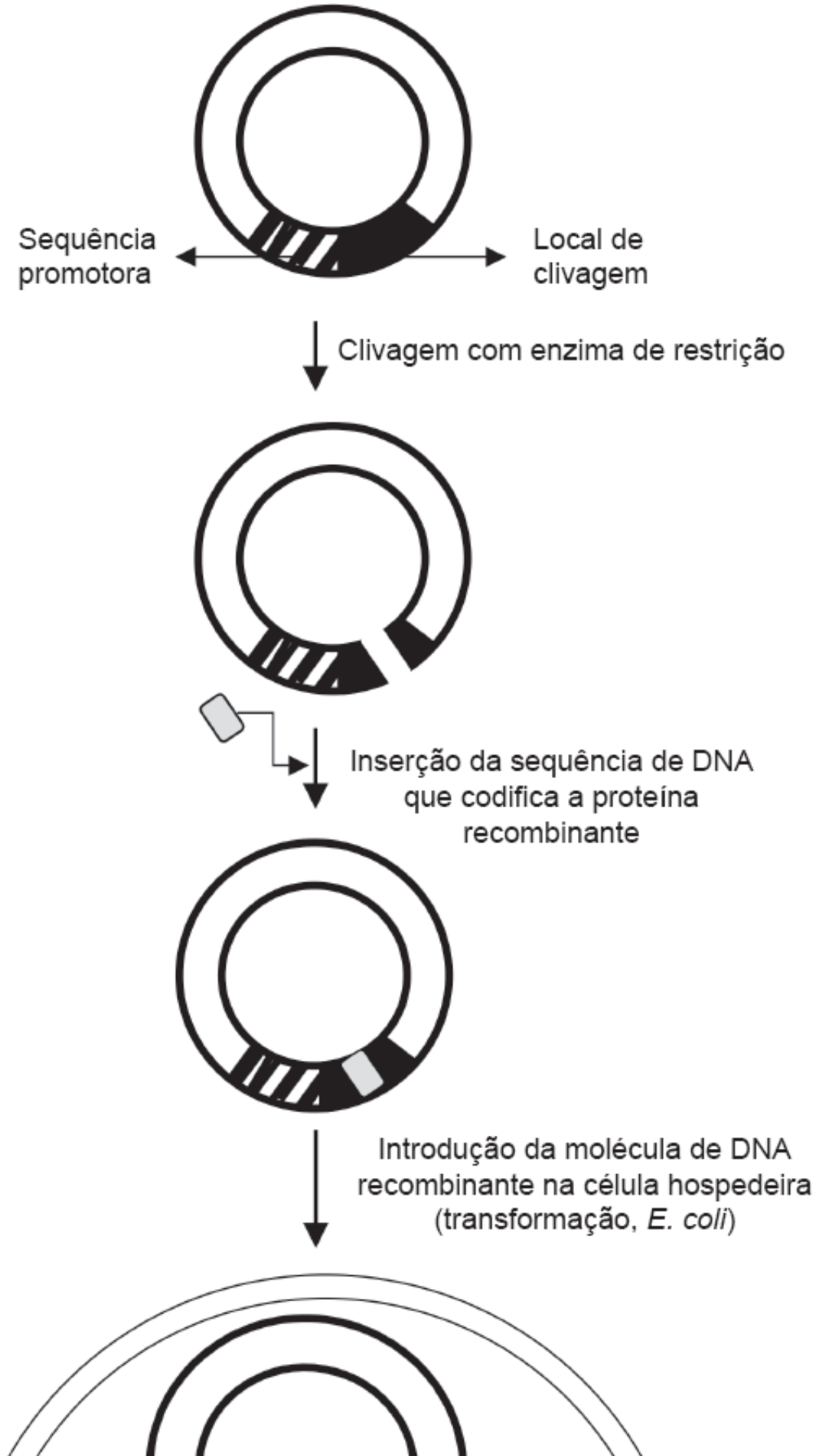
Enzimas de restrição ou nucleases de restrição são enzimas que cortam a dupla-fita de DNA em sítios específicos definidos pela sequência de nucleotídios do local (Figura 67.3). Pode-se, assim, clonar estes fragmentos de DNA em plasmídios ou verificar, por exemplo, a fidelidade de um processo de clonagem.

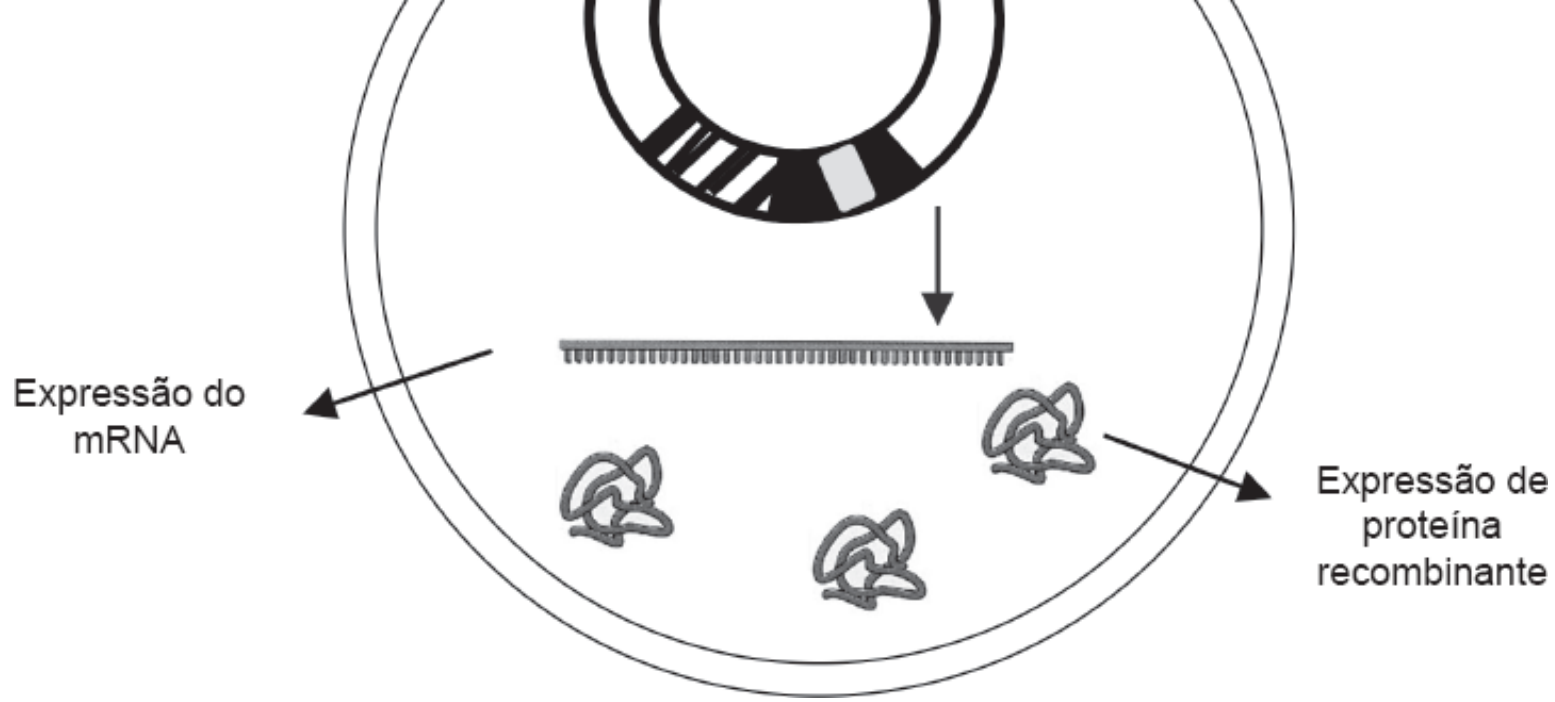
Clonagem de DNA

O termo “clonagem” no campo da Biologia Molecular assume dois significados distintos: pode indicar a obtenção de cópias idênticas de uma molécula de DNA ou, também, o processo de inserção de um fragmento de DNA em um genoma ou em um elemento genético móvel capaz de se autorreplicar, como os plasmídios. Conforme descrito no *Capítulo 33*, plasmídios são importantes elementos para a disseminação de genes de resistência em microrganismos. Por definição, plasmídios são sequências de DNA na forma circular ou linear, com capacidade de se replicar de forma autônoma (independentemente da divisão celular) no interior do microrganismo de interesse, referido como célula hospedeira. Na tecnologia do DNA recombinante, são essenciais para a multiplicação de genes de interesse ou, também, para a expressão de proteínas recombinantes, conforme será descrito a seguir.

Os plasmídios especialmente desenhados para replicação de outros fragmentos de DNA são denominados vetores de clonagem. Estes vetores contêm três componentes fundamentais:

- Sítios de clivagem com enzimas de restrição
- Sequência utilizada como origem de replicação, que permite a multiplicação e a manutenção do plasmídio na bactéria *E. coli*
- Marca de seleção.





■ **Figura 67.2** Visão sintética do processo de clonagem e expressão de proteína recombinante.

■ **Figura 67.3** Digestão de um fragmento de DNA pela enzima de restrição EcoRI.

Desta forma, um procedimento comumente utilizado para clonar genes é clivar tanto o plasmídio quanto o segmento de DNA de interesse – inserto, com enzimas de restrição. Na etapa seguinte, os produtos da digestão do plasmídio e do inserto são ligados a enzimas específicas, denominadas de ligases. Neste ponto, o DNA de interesse é referido como "clonado" no plasmídio. A clonagem de um fragmento de DNA em um vetor origina a chamada molécula de DNA recombinante, conforme ilustrado na Figura 67.4. Este DNA recombinante pode então ser introduzido em uma célula bacteriana, geralmente a *E. coli* (p. ex., *E. coli* DH5-alfa), por transformação. O plasmídio, conforme citado, contém uma marca de seleção um gene de resistência a determinado antibiótico, por exemplo ampicilina. Desta forma, será possível distinguir os microrganismos devidamente transformados com o DNA de interesse – os denominados "clones recombinantes" – pela capacidade de crescimento em meio de cultura com ampicilina. Assim, a bactéria transformada irá multiplicar o DNA de interesse durante sua própria replicação. O fragmento genético de interesse será posteriormente retirado deste plasmídio (vetor de clonagem), utilizando-se enzimas de restrição, e inserido em um segundo plasmídio (vetor de expressão), apropriado para a síntese da proteína recombinante. Este vetor de expressão contendo o DNA de interesse será novamente multiplicado e depois introduzido em um microrganismo capaz de sintetizar a proteína, conforme será descrito a seguir. Em seguida, a proteína recombinante será purificada deste meio de cultura obtido em fermentadores industriais e preparada para o envase nos recipientes da especialidade farmacêutica ou produto comercial.

Em síntese, vetores de clonagem são plasmídios nos quais podem-se inserir fragmentos de DNA de interesse, que contêm sequências importantes para origem de replicação dentro da célula bacteriana, e para conferir fenótipos desejáveis. Destaquem-se as marcas de seleção para resistência a antibióticos e os genes para indicar a devida inserção do fragmento de DNA no plasmídio de interesse, como o da betagalactosidase, cuja expressão será evitada nas clonagens bem-sucedidas devido à interrupção da região codificadora desta enzima. Neste caso serão visualizadas colônias bacterianas de coloração branca, em contraposição às azuis que sugerem insucesso na clonagem.

Vetores de expressão também são plasmídios, mas neste caso utilizados para conduzir a síntese de proteínas de interesse. Como a síntese destas proteínas ocorre a partir de moléculas de DNA recombinante, as mesmas recebem a denominação de proteínas recombinantes. E considerando-se que a expressão ocorra em uma célula hospedeira (bactéria, levedura) distinta daquela em que o DNA foi originado, utiliza-se o termo **expressão heteróloga**, assunto que será tratado a seguir. Além dos três componentes já descritos para os vetores de clonagem, sítios de clivagem, origem de replicação e marca de seleção, os vetores de expressão contêm outros componentes importantes em sua estrutura plasmidial. Apresentam uma sequência denominada de promotora, com a função de induzir a expressão do gene clonado. As sequências promotoras variam de acordo com o sistema de expressão utilizado. Na levedura *Pichia pastoris*, por exemplo, o vetor pode conter o promotor *AOX1* que, na presença de metanol, promove a expressão do gene clonado e consequente síntese da proteína. Outro componente importante dos vetores de expressão denomina-se peptídio-sinal, que tem a função de carrear a proteína sintetizada a determinados locais celulares. Um exemplo em leveduras é o fator alfa de secreção, que direciona a proteína recombinante para o meio extracelular. A possibilidade de obter a proteína recombinante a partir do meio de cultura, evitando-se o rompimento celular, é extremamente vantajosa para indústria farmacêutica. A purificação é facilitada, o que reduz o custo e o tempo para obtenção do medicamento. Além dos constituintes citados, alguns vetores apresentam sequências para uma cauda de poli-histidina terminal, também empregada em processos de purificação da proteína recombinante.

Finalizada a clonagem do gene de interesse nos vetores plasmidiais, a proteína poderá ser expressa nos denominados sistemas de expressão, conforme será abordado a seguir.

Expressão de proteínas recombinantes

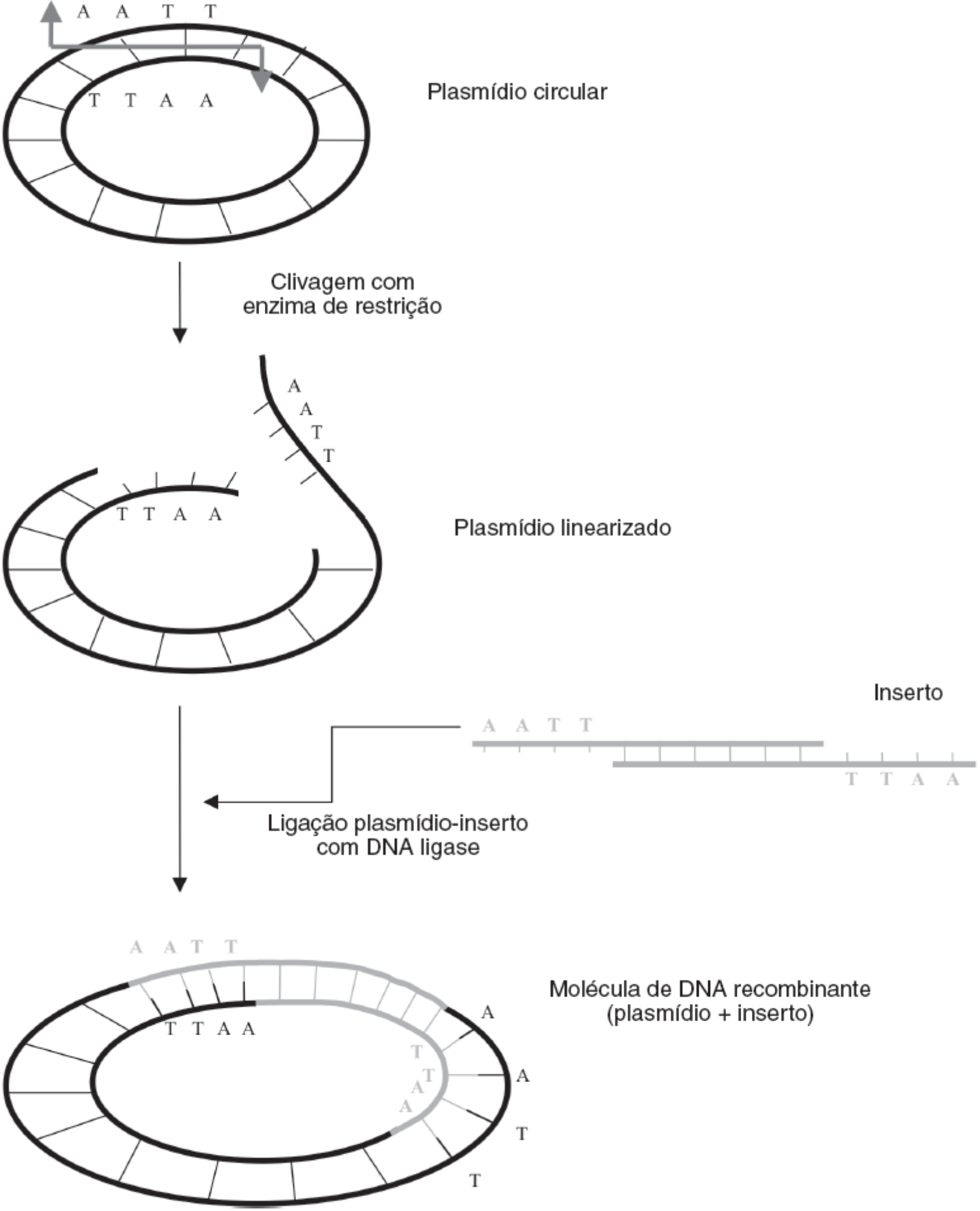
A produção de proteínas recombinantes requer a seleção prévia de um “sistema de expressão”, ou seja, da célula hospedeira que será cultivada para produzir as referidas proteínas. Este sistema deve garantir a qualidade final do produto e, em paralelo, apresentar uma relação custo–benefício comercialmente viável; caso contrário, não se chegará a um produto competitivo no mercado dos medicamentos recombinantes. Assim, um dos aspectos-chave nesta escolha, além do próprio rendimento – quantidade de proteína produzida por litro de meio de cultura –, é a capacidade do sistema de expressão de produzir a proteína na conformação adequada (corretamente enovelada), o que manterá a sua atividade biológica.

Serão apresentadas, a seguir, informações sobre os cinco sistemas de expressão comumente utilizados na produção de proteínas recombinantes:

- Sistemas procariotas
- Leveduras
- Fungos filamentosos
- Insetos e células de mamíferos em cultura
- Indivíduos eucariotas – animais e plantas transgênicas.

Sistemas procariotas

Os sistemas de expressão em “procariotas” são praticamente sinônimos da utilização de linhagens de espécie *E. coli* como célula hospedeira da molécula de DNA recombinante. A comprovação da potencialidade deste microrganismo para expressar proteínas exógenas ocorreu em 1977, fato que é considerado como uma das pedras fundamentais da engenharia genética. A pesquisa mostrou a capacidade de *E. coli* expressar o hormônio peptídico somostatina, em uma escala de custos equivalente à da extração cerebral de 500.000 ovelhas.



■ **Figura 67.4** Clonagem de um fragmento de DNA em um plasmídio, formando a molécula de DNA recombinante.

A bactéria *E. coli* é um microrganismo devidamente caracterizado do ponto de vista genético e fisiológico, de

fácil manipulação e curto tempo de geração, uma vez que a replicação bacteriana é um fenômeno bastante rápido. Além disto, apresenta as vantagens de ter suas condições de fermentação amplamente conhecidas e de possuir alta capacidade de acumular proteínas exógenas, em percentuais superiores a 20% de sua proteína total celular. Este conjunto de características fez da *E. coli* o organismo procariota mais frequentemente utilizado para a produção de proteínas recombinantes. Esta bactéria, entretanto, não apresenta um sistema eficiente de secreção, o que significa que os produtos recombinantes são produzidos como corpos de inclusão intracelulares, requerendo, assim, rompimento da parede celular microbiana para obtenção da proteína sintetizada. Ainda quanto às limitações dos sistemas de expressão em procariotas, deve-se também considerar a sua limitada capacidade de modificações pós-traducionais, ou seja, somente podem ser utilizados para proteínas que não são naturalmente glicosiladas como insulinas, hirudinas e somatotropinas (ver *Capítulo 50*) ou que são naturalmente glicosiladas, porém permanecem ativas sem glicosilação, como as citocinas (interleucinas, interferona).

Considerando as limitações apresentadas, diversos estudos têm buscado aumentar a eficiência de secreção das linhagens de *E. coli* e, também, identificar outros procariotas com sistemas de expressão mais eficazes, como *Bacillus subtilis* e *B. megaterium*. *B. subtilis* são microrganismos do solo, e que apresentam várias vantagens como sistema de expressão:

- Não produzem lipopolissacarídeos, que são bioprodutos comuns e indesejados da *E. coli*
- Podem ser facilmente transformados com plasmídios e bacteriófagos
- Apresentam capacidade de secreção de algumas proteínas, devidamente processadas, diretamente para o meio extracelular, fato que facilita a purificação posterior, conforme citado
- Têm capacidade de crescimento até altas densidades em meios de cultura simples e baratos, e suas propriedades de crescimento já são devidamente conhecidas.

Leveduras

Leveduras constituem-se, assim como a *E. coli*, em sistemas de expressão baratos e rápidos. Apresentam três vantagens importantes em relação aos sistemas procariotas:

- Alto rendimento, chegando a produzir vários gramas da proteína recombinante por litro de meio de cultura
- Vias metabólicas que sustentam modificações pós-traducionais (p. ex., glicosilação)
- Sistemas de secreção eficientes, ou seja, a proteína é eliminada no meio extracelular. Além disto, são não pirogênicas e não patogênicas. *Saccharomyces cerevisiae* e *Pichia pastoris* são exemplos de leveduras comumente utilizadas para produção de proteínas recombinantes.

Apesar de a levedura *S. cerevisiae* ter sido amplamente caracterizada, atualmente o sistema de expressão mais frequentemente utilizado é o de *P. pastoris*. Trata-se de um sistema com alta eficiência de secreção e que possibilita o estabelecimento da metodologia de produção de forma mais rápida e simplificada. Outros pontos fortes de *P. pastoris* são:

- Apresentar um promotor de expressão eficiente, a partir do gene da álcool oxidase I (AOX1) para direcionar a expressão de genes externos, que está reprimido na presença de glicose, porém é fortemente induzido na presença de metanol
- Ter capacidade de integrar de forma estável o vetor de expressão em seu genoma
- Crescer em fermentadores com alta densidade celular
- Pode ser adquirida na forma de *kit* comercial.

Algumas limitações deste sistema de expressão se devem aos seguintes fatos:

- Utilizar metanol (com potencial perigo de incêndio)
- Apresentar um promotor (AOX), que pode desencadear um nível de expressão excessivamente alto, a ponto de ser tóxico para a célula e gerar problemas no enovelamento da proteína recombinante

- Apresentar apenas poucas marcas de seleção (p. ex., antibiótico zeocina).

Finalmente, algumas modificações pós-traducionais de proteínas também não são sustentadas pelas vias bioquímicas das leveduras, requerendo a utilização de outros sistemas de expressão, como células de mamíferos, por exemplo.

Fungos filamentosos

Fungos filamentosos podem ser utilizados como sistemas de expressão de proteínas recombinantes, sendo mais organizados metabolicamente do que as leveduras. Consequentemente, apresentam modificações pós-traducionais mais complexas, mais similares às células de mamíferos. As espécies comumente utilizadas são *Aspergillus nidulans*, *A. niger*, *A. awamori* e vários *Fusarium*, *Trichoderma*, entre outros. Entretanto, do ponto de vista comercial, fungos filamentosos não são considerados uma alternativa promissora para produção de medicamentos em escala industrial.

Insetos e células de mamíferos em cultura

Culturas de células animais são os sistemas de expressão mais similares às células de seres humanos quanto à capacidade de promover mudanças pós-traducionais na proteína recombinante. Porém, as condições de cultivo são mais complexas, caras e com menor rendimento em relação aos sistemas de procariotas e de leveduras. Exemplos desta categoria são as células de insetos transformadas com vetores de baculovírus, que são resistentes ao estresse de cultivo e mais fáceis de manipular em relação às células de mamíferos. As células de mamíferos comumente utilizadas na indústria farmacêutica são denominadas células imortalizadas CHO (*Chinese hamster ovarian*), células BHK (*baby hamster kidney*), entre outras. Do ponto de vista histórico, as células CHO foram descobertas em 1957 como linhagens de células imortalizadas, obtidas a partir de cultura primária de células ovarianas do hamster chinês *Cricetulus griseus*.

Trata-se de sistemas de expressão geneticamente estáveis, fáceis de transformar e de manusear em processos de *scaling-up*, com capacidade de crescimento rápido em cultura e com alta similaridade em relação às células humanas. Tais aspectos fazem deste sistema muitas vezes a única escolha para expressão de determinadas proteínas recombinantes. São finalmente considerados seguros com relação ao risco relativo a agentes infecciosos ou patogênicos. Atualmente, cerca de 60 a 70% dos produtos recombinantes da indústria farmacêutica são sintetizados em células de mamíferos, havendo vários projetos biotecnológicos em andamento (Quadro 67.5).

Indivíduos eucariotas

Os dois principais sistemas de expressão em indivíduos eucariotas incluem os animais transgênicos e as plantas transgênicas. Neste sentido, organismos transgênicos podem ser obtidos pela introdução de um gene exógeno ou por modificações genômicas produzidas por técnicas do DNA recombinante, conforme será descrito a seguir.

Sistemas de expressão em animais transgênicos

As técnicas moleculares atuais possibilitam a introdução de moléculas de DNA recombinantes no interior de células fertilizadas de origem animal, havendo integração destes fragmentos genéticos ao genoma do hospedeiro. Este indivíduo transgênico tem capacidade de expressar a proteína exógena em tecidos específicos ou órgãos, dependendo da sequência promotora utilizada. Animais transgênicos têm sido muito utilizados como modelos para estudo de doenças e, também, como sistemas de expressão de proteínas recombinantes. Um exemplo seria direcionar a expressão da proteína de interesse para a glândula mamária, utilizando elementos regulatórios da expressão de proteínas comumente produzidas na lactação. Assim, a proteína exógena será secretada no leite e, depois, coletada e purificada. Outra possibilidade seria a utilização de aves, porém há dificuldades técnicas para a manipulação genética nesta espécie. O uso de indivíduos animais como sistemas de expressão de proteínas tem esbarrado nas questões de custo e do longo período de tempo consumido para produção, quando comparados a outros sistemas, o que dificulta a síntese em escala comercialmente viável.

QUADRO 67.5 Produtos farmacêuticos produzidos por DNA recombinante e sistemas de expressão.

Produto	Sistema de expressão
Fatores de coagulação sanguínea (VII, VIII, IX)	Células BHK, células CHO
Calcitonina	*Escherichia coli*/células CHO
DNase	Células CHO
Eritropoetina	Células CHO
Darbepoetina	Células CHO
Hormônio foliculoestimulante	Células CHO
Hormônio luteinizante	Células CHO
Gonadotrofina	Células CHO
Glucagon	*Sacharomyces cerevisiae*
Glucocerebrosidase	Células CHO
Hormônios do crescimento (somatotropinas)	*E. coli*, linhagens celulares de camundongo, células CHO
Eutropina (derivado do hormônio do crescimento)	*S. cerevisiae*
Fatores do crescimento de granulócitos (GCSF) e de granulócitos-macrófagos (GMCSF)	*E. coli*, células CHO
Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)	*S. cerevisiae*
Agonistas do PDGF	*S. cerevisiae*
Vacina para hepatite B	*S. cerevisiae*
Hirudina	*S. cerevisiae*
Insulina	*E. coli*, *S. cerevisiae*
Interferona-α	*E. coli*
Interferona-β	*E. coli*, células CHO
Interferona-γ	*E. coli*
Interleucina 2	*E. coli*
OP-1 (fator osteogênico, neuroprotetivo)	*E. coli*
Fator de necrose tumoral (TNF)	*E. coli*

CHO: *Chinese hamster ovary* (ovário de hamster chinês).

Sistemas de expressão em plantas transgênicas

As células originadas de plantas compartilham algumas similaridades estruturais e funcionais com as células de origem animal. Assim, são consideradas como sistemas de expressão adequados para síntese de proteínas que requerem modificações pós-transducionais complexas, o que ocorre para certas glicoproteínas e certos peptídios bioativos. Além disto, tais sistemas apresentam as seguintes vantagens:

- A expressão da proteína pode ser direcionada para diferentes órgãos da planta, via introdução de sequências regulatórias específicas
- A expressão pode ser regulada de acordo com o estágio de crescimento da planta e pode, ainda, ser secretada mediante a utilização de sinais regulatórios
- Plantas podem crescer no campo, a baixos custos, dispensando os fermentadores industriais.

O escalonamento para produção em escala industrial também é mais simples quando comparado com a produção utilizando os fermentadores, que exige ajustes laboriosos nas condições de síntese. Algumas desvantagens também devem ser consideradas em certos casos, incluindo a baixa eficiência de transformação e expressão, padrões de glicosilação diferentes daqueles obtidos em sistemas de produção em células de mamíferos e, ainda, questões de segurança que precisam ser elucidadas. Entre os produtos expressos em plantas, destacam-se genes repórter, anticorpos animais e humanos, antígenos de microrganismos patogênicos, bem como medicamentos e proteínas imunogênicas.

Concluindo, há vários produtos disponíveis no mercado utilizados em Medicina Veterinária que empregam tecnologias do DNA recombinante para sua obtenção, incluindo a somatotropina bovina recombinante (Boostin®) e a insulina recombinante. Estas tecnologias têm contribuído também para obtenção de novas vacinas, nas quais um determinado vírus atenuado expressa o antígeno de outro vírus, as denominadas vacinas vetoriais. Recentemente foi lançado o produto Vaxxitek®, contendo o vírus de Marek como vetor de expressão do antígeno de Gumboro, uma vacina recombinante para as duas principais doenças que provocam perdas na avicultura brasileira.

Pode-se constatar que a produção de medicamentos por DNA recombinante é uma área em franca expansão. Vários hormônios de uso humano (p. ex., insulina, somatotropina ou hormônio do crescimento) e veterinário (somatotropina), fatores de coagulação (VII, VIII e IX), eritropoetina, γ-interferona, entre outros, já estão disponíveis no mercado farmacêutico (ver Quadro 67.5). Novas plataformas tecnológicas estão sendo desenvolvidas e serão implementadas para produção de proteínas recombinantes com fins terapêuticos nas áreas humana e veterinária.

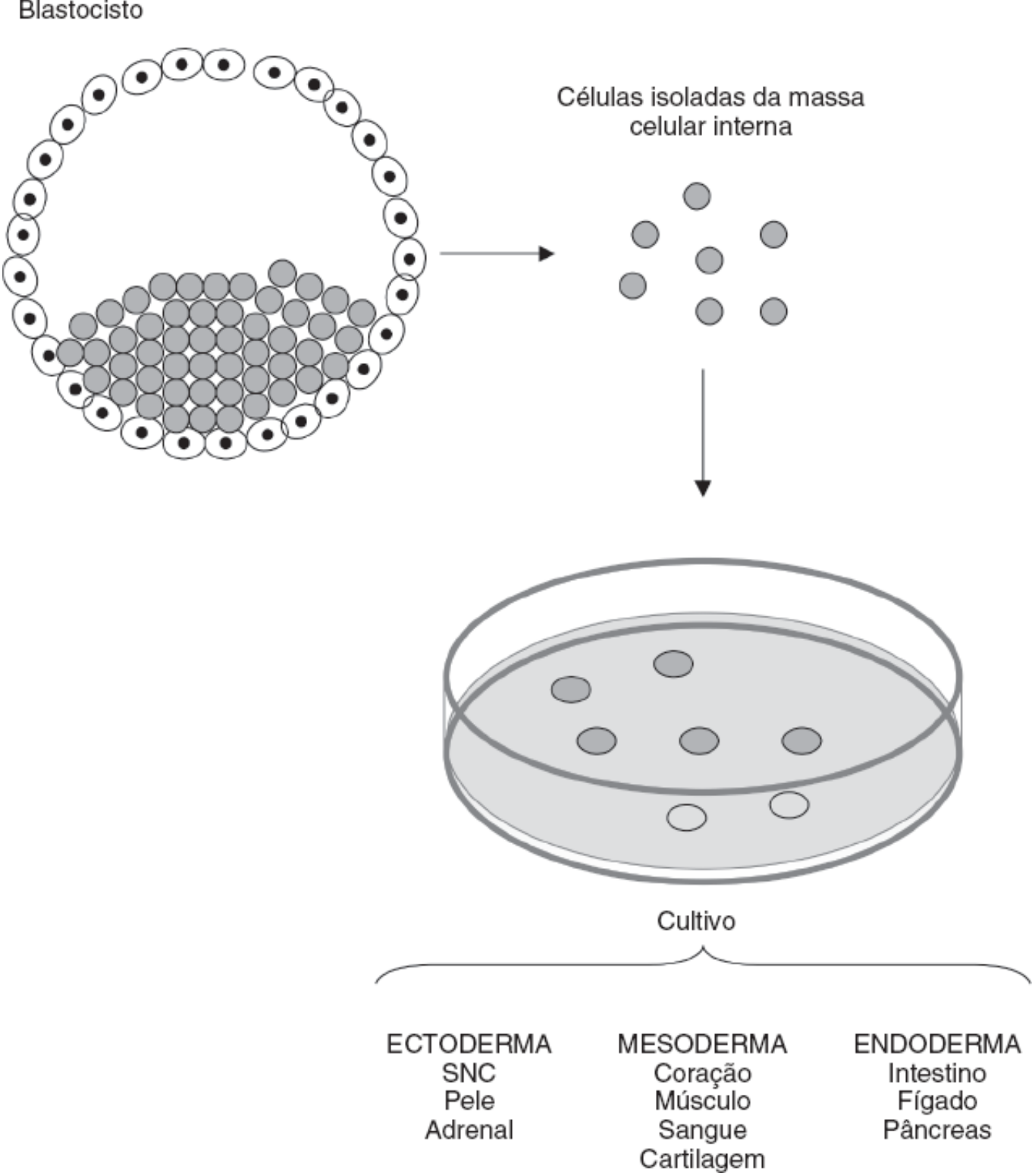
CÉLULAS-TRONCO

Os tecidos e órgãos apresentam seus próprios compartimentos de células indiferenciadas, com capacidade de autorrenovação – as células-tronco. Sua função primária é a de repor células perdidas do organismo e, também, permitir o reparo de tecidos lesados por trauma ou doenças degenerativas. Esta capacidade natural das células-tronco rapidamente projetou aplicações terapêuticas na área médica e na Medicina Veterinária, como será visto a seguir. Trata-se da denominada “medicina regenerativa”, um dos campos mais investigados nos últimos anos, e que tem apresentado progressos significativos.

Nos vertebrados superiores, células-tronco são abundantes em tecidos com elevada capacidade de regeneração, tais como o sangue e o epitélio. Tecidos com menor capacidade de regeneração, como o miocárdio e o sistema nervoso central, apresentam, por sua vez, menor número de células-tronco. Entre os vários tecidos já estudados para este fim, a medula óssea permanece como a principal fonte de células-tronco, sejam elas da linhagem hematopoética ou mesenquimal. Trabalhos recentes têm apontado que o tecido adiposo também é rico nestas células.

Sob o ponto de vista científico, pode-se considerar que células-tronco têm capacidade de originar diferentes tipos celulares, a exemplo de células adultas de ossos, músculos, fígado ou mesmo células sanguíneas (Figura 67.5). Já no campo terapêutico, as aplicações das células-tronco em Medicina Veterinária são mais restritas a algumas doenças, como, por exemplo, aquelas que acometem o sistema locomotor.

Deve-se considerar que a diferenciação de uma célula-tronco em uma célula especializada envolve etapas altamente reguladas de desenvolvimento, incluindo proliferação, migração, progressão da linhagem, diferenciação e maturação, que estão sob investigação na atualidade. Assim, estudos têm mostrado que as células-tronco apresentam diferentes graus de competência para se diferenciarem em tipos celulares específicos, fenômeno este que será abordado a seguir.



■ **Figura 67.5** Formação de diferentes tipos celulares a partir de células-tronco embrionárias. SNC: sistema nervoso central.

Classificação das células-tronco

As células-tronco podem ser classificadas em totipotentes, pluripotentes, multipotentes e unipotentes, de acordo com a sua capacidade de diferenciação em tipos celulares específicos (Quadro 67.6).

Existem ainda as células classificadas como progenitoras. Apesar de manterem sua capacidade proliferativa, essas células são mais restritas a certas linhagens quando comparadas com as células-tronco e, além disto, não apresentam a mesma capacidade de diferenciação final.

Origem das células-tronco

As células-tronco podem ser obtidas a partir de embriões, do feto ou de indivíduos adultos, conforme descrito a seguir.

Células-tronco embrionárias

O isolamento de células-tronco embrionárias a partir de blastocistos de primatas e, posteriormente, de humanos, foi o marco inicial para destacar seu grande potencial na medicina regenerativa. As células-tronco embrionárias humanas caracterizam-se por sua capacidade de proliferação *in vitro* e de diferenciação em vários tipos celulares. Estas células também podem ser mantidas *in vitro* em estágio indiferenciado por períodos de tempo indeterminados. Tais características tornam as células-tronco embrionárias uma importante fonte de células para o emprego terapêutico na regeneração de tecidos.

QUADRO 67.6 Classificação e procedência das células-tronco.

Tipos de células-tronco	Características	Origem
Totipotentes	Originam qualquer uma das três camadas germinativas embrionárias (mesoderma, endoderma e ectoderma), bem como tecidos extraembrionários	Zigoto
Pluripotentes	Capazes de formar todos os três tipos de camadas germinativas embrionárias	Embrião
Multipotentes	Apresentam potencial para diferenciação em vários tipos celulares, mas não de todas as três camadas germinativas	Tecidos neural, mesenquimal e hematopoético
Unipotentes	Determinada capacidade de renovação tecidual	Órgãos e tecidos adultos, como pele, fígado, intestinos

No que diz respeito à utilização deste tipo celular em humanos, esta tem esbarrado em problemas práticos, éticos e religiosos, o que faz com que cada país adote diferentes normas no que diz respeito à utilização de embriões como fonte de células-tronco. Entretanto, algumas linhagens de células-tronco embrionárias humanas obtidas no passado têm sido compartilhadas pela comunidade científica para a continuidade destas pesquisas.

Células-tronco fetais

Várias populações de células-tronco foram identificadas no feto. Sua utilização, entretanto, é restrita, pois a manipulação esbarra nos conceitos éticos anteriormente citados e, também, porque pode comprometer a continuidade da gestação.

Células-tronco adultas

Vários tecidos adultos têm capacidade de reparação ou regeneração, como a pele, o sistema hematopoético, os ossos e o fígado, o que serviu de indício da presença de células-tronco ou progenitoras. A utilização dessas células e as condições necessárias para que estas proliferem e diferenciem-se *in vitro* têm sido alvo de recentes estudos.

As células-tronco adultas eram inicialmente consideradas como dotadas de capacidade de diferenciação limitada, ou seja, com potencial para originar tipos celulares apenas do seu tecido de origem. Este conceito tem sido questionado, uma vez que há a possibilidade de estas células originarem outros tipos celulares além daqueles presentes no tecido de origem, conforme observado em células da medula óssea.

Os mecanismos biológicos responsáveis pelo potencial de desenvolvimento de células-tronco derivadas de tecidos adultos ainda não foram devidamente elucidados. Porém, estudos sugerem a possibilidade da transdiferenciação da célula-tronco, com base no conceito de que o ambiente em que a célula se encontra é fator determinante para o desenvolvimento da linhagem celular específica. Além disto, sinais oriundos de tecidos adjacentes ou distantes também poderiam influenciar esta diferenciação.

Outra característica das células-tronco adultas é sua capacidade de migração dos seus nichos para os locais

de crescimento e reparação tecidual. Tal qualidade foi constatada com células-tronco do mesênquima e da medula óssea que, após circularem no sangue e serem atraídas para determinado local, foram capazes de se diferenciar em outro tipo celular, dependendo do estímulo criado pelo microambiente local.

Células-tronco mesenquimais

As células-tronco mesenquimais são consideradas as mais promissoras para fins terapêuticos. Trata-se de células adultas, originadas no mesoderma, e com grande plasticidade. Estão presentes no nicho perivascular dos tecidos; sugere-se que derivem de pericitos, que são células perivasculares com processos que envolvem as células endoteliais dos vasos sanguíneos. A maioria das pesquisas concentrou-se nas células-tronco mesenquimais oriundas da medula óssea (*mesenchymal stem cell*, MSC), também denominadas células estromais mesenquimais. Situadas na fração estromal da medula óssea, desempenham papel de suporte para o crescimento e a diferenciação de células-tronco hematopoéticas e para a própria hematopoese. Cabe citar, ainda, que células semelhantes às MSC podem ser obtidas em abundância a partir do tecido adiposo.

Além da sua capacidade de renovação e diferenciação celular, as MSC também secretam moléculas bioativas com efeitos benéficos, incluindo fatores tróficos, angiogênicos, antiapoptóticos e imunomodulatórios. Promovem assim um microambiente regenerativo, que recupera a morfologia e a função dos tecidos lesados. Células MSC são atualmente as mais utilizadas na terapêutica em Medicina Veterinária.

Emprego terapêutico

Células-tronco têm sido utilizadas há muitos anos no tratamento de leucemia e de outras doenças do sangue, casos em que se realiza o transplante de medula óssea. Atualmente, as células-tronco estão sendo empregadas como potenciais agentes terapêuticos visando a substituição, reparo ou regeneração de tecidos.

Diferentes tecidos e órgãos têm sido estudados como potenciais fontes de células-tronco. Dentre estes, destacam-se sangue periférico, medula óssea, cordão umbilical, músculos, tecido adiposo, pâncreas, pele e sistema nervoso central. A utilização potencial das células-tronco para a cura de doenças, como diabetes, doença de Parkinson, infarto do miocárdio e insuficiência renal crônica, tem despertado grande interesse por parte da comunidade científica. Além disto, estudos com células-tronco têm servido para a elucidação dos mecanismos fisiopatológicos de certas enfermidades, como, por exemplo, as anomalias genéticas.A descoberta, nas últimas décadas, de que na medula óssea podem ser isolados tipos celulares mesenquimais pluripotenciais capazes de se diferenciar *in vitro* em ossos, músculos, tecido adiposo, cartilagem e outros tecidos conjuntivos aumentou a expectativa das fontes de células-tronco. Esta afirmação reside no fato de que estas células podem ser facilmente obtidas a partir da aspiração da medula óssea. Por outro lado, apesar de controvertidas maneiras de obtenção e acondionamento, cordões umbilicais de equinos já estão sendo comercializados na indústria esportiva com a expectativa de regeneração de cartilagens e tendões.

A terapêutica com células-tronco situa-se no campo da “Medicina Veterinária regenerativa”. Busca, assim, utilizar estas células, principalmente as MSC, para recuperar tecidos de lesões agudas ou crônico-degenerativas. Por ser um campo ainda novo, percebe-se um processo gradual de transferência desta metodologia – a princípio científica – para a clínica dos animais, *from bench to clinics*. As doenças ortopédicas, que são afecções comuns nos animais domésticos, representam a principal destinação de células-tronco em Medicina Veterinária. Equinos, em particular, são animais de alta *performance* atlética, e assim sujeitos a lesões musculoesqueléticas que podem até encerrar sua carreira esportiva. Neste sentido, doenças no tendão e articulações são incapacitantes e, em muitos casos, apresentam limitadas opções terapêuticas. Surge um nicho para o uso de células-tronco mesenquimais, e os principais usos desta terapia voltam-se para as tendinopatias. Em cães, células-tronco têm sido empregadas para tratamento de distúrbios degenerativos da cartilagem, como a osteoartrite crônica.

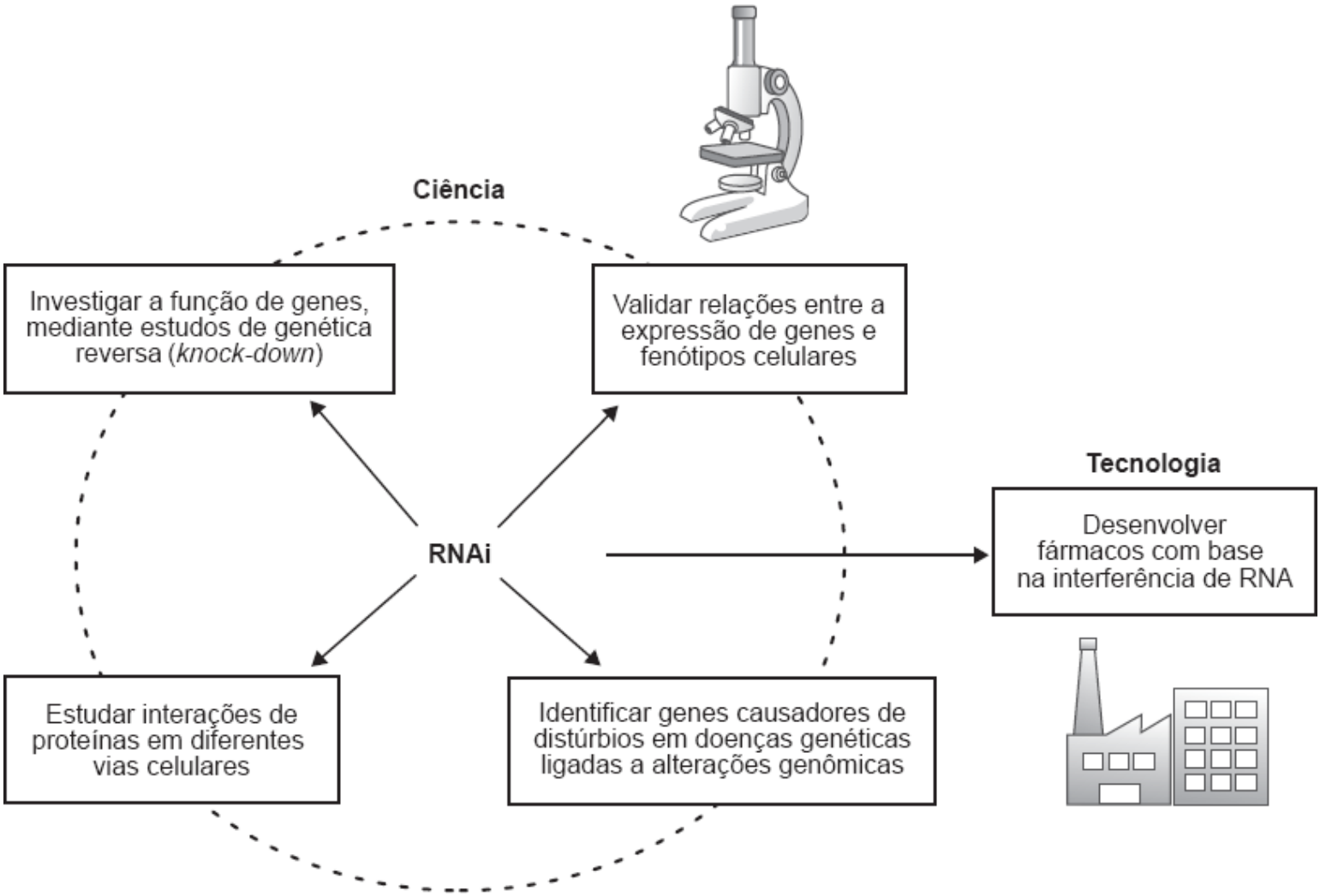
Em síntese, nota-se que o uso de células-tronco tem aumentado nos últimos anos, apesar de ser um campo ainda recente da terapêutica. É evidente que muitos estudos ainda precisam ser realizados. São necessárias investigações para determinação do tipo e origem das células-tronco utilizadas, da forma de transplante destas células-tronco e dos sinais químicos e físicos que induzem a sua diferenciação. Concluindo, a terapêutica com células-tronco tem indicado perspectivas bastante promissoras, particularmente para doenças que não

respondem de forma adequada aos tratamentos convencionais.

INTERFERÊNCIA DE RNA (RNAi): FUNDAMENTOS E POTENCIAL TERAPÊUTICO

Cerca de meio século após a descrição da estrutura do DNA, feita por Watson e Crick, uma nova descoberta veio revolucionar as ciências biológicas, ao mesmo tempo que projetou aplicações terapêuticas, algumas já em fase de teste clínico. Trata-se da interferência de RNA, cuja autoria do termo será revelada adiante. Este fenômeno celular comumente representado por apenas quatro letras – RNAi – alcançou tal relevância no campo das ciências da saúde que muitos consideram ter sido uma descoberta comparável à dos antibióticos (Figura 67.6).

A RNAi é um processo conservado na evolução das espécies, no qual a expressão gênica é controlada em nível pós-transcricional, ou seja, a molécula-alvo desta regulação é o mRNA. Curiosamente, tem-se uma molécula de RNA regulando um outro RNA. Por meio desta via biológica de ocorrência natural, moléculas curtas de RNA em dupla-fita suprimem a expressão de genes-alvo de maneira sequência-específica. Portanto, um mecanismo regulatório do conteúdo de mRNA mais sofisticado e específico do que aquele mediado por enzimas ribonucleases.



■ **Figura 67.6** Interferência de RNA – contribuições científicas e potencial biotecnológico na terapêutica de doenças.

Estudos iniciais sobre estes novos papéis da molécula de RNA foram publicados ainda na década de 1980, revelando funções que iam muito além daquelas diretamente ligadas à expressão gênica e exercidas pelos RNAs mensageiro, ribossômico e transportador. RNAs denominados de não codantes poderiam assim atuar em diversos fenômenos celulares, incluindo a regulação de genes e genomas, desenvolvimento do organismo, diferenciação, degradação e estabilidade do mRNA, entre outros. Certamente o trabalho mais notório foi aquele

publicado por Fire e Melo no ano de 1998, e que lhes rendeu o Prêmio Nobel em menos de uma década. Nesse estudo, os autores mostraram que RNAs curtos em dupla-fita foram capazes de silenciar a expressão de genes específicos no nematódeo *Caenorhabditis elegans*, ao que denominaram "interferência de RNA". Surgia o termo RNAi.

Biogênese de RNAs interferentes

Os principais RNAs interferentes sintetizados pelas células são os microRNAs, comumente citados pela sigla miRNAs. São RNAs pequenos e em dupla-fita, que controlam a expressão de RNAs mensageiros específicos por meio de RNAi, conforme citado antes. Trata-se de um processo biológico natural, dependente de várias proteínas acessórias (Drosha, Dicer, Argonauta), e cujo resultado final é a redução do conteúdo de determinado mRNA, efeito comumente referido como *knock-down* ou silenciamento gênico.

MicroRNAs são sintetizados em situações fisiológicas normais ou em condições de estresse. Ao regular o conteúdo de mRNAs-alvo, permitem que as células se adaptem às demandas orgânicas impostas pelo cotidiano. Portanto, miRNAs são moléculas de alto valor adaptativo e conservadas durante a evolução das espécies; quanto maior a complexidade estrutural do organismo em questão, maior será o número de miRNA por ele sintetizados.

Vários estudos têm buscado elucidar as várias etapas ligadas à síntese de miRNAs em células sadias, bem como ao desenvolvimento de doenças, a exemplo do câncer. Para fins do presente capítulo, será apresentada uma visão sintética sobre a origem e as ações dos RNAs interferentes. A descrição será feita a partir das duas principais vias já estabelecidas na literatura científica: a via de miRNAs e a via de siRNAs ou *small-interfering RNAs* (Figura 67.7).

A via de síntese de miRNAs tem início no núcleo das células, mais precisamente no DNA genômico. Curiosamente, e ao contrário do que ocorre com o mRNA, as sequências de miRNA estão codificadas em *íntrons*. A cópia destas sequências – transcrição do DNA em microRNA– é realizada pela enzima RNA polimerase II (Pol II, na Figura 67.7). Forma-se assim um RNA longo denominado de miRNA primário (Pri-miRNA), com centenas de nucleotídios, e que contém o capacete ou *cap* de 7-metilguanosina (m^7 G) em uma das extremidades e a cauda de nucleotídios de adenina, cauda poli(A), na extremidade oposta. A parte crucial deste longo RNA é representada por uma estrutura semelhante à dos grampos de cabelo, daí a denominação de *hairpin*. Contém uma haste em dupla-fita, formada por uma sequência de nucleotídios de RNA pareados, e uma alça ou *loop* na extremidade, esta formada por nucleotídios não pareados. Ainda no núcleo, este miRNA primário será processado por uma enzima denominada Drosha, acompanhada da proteína DGCR8 (*DiGeorge syndrome critical region gene 8*). Sendo uma endonuclease, a enzima Drosha irá clivar o miRNA primário nos dois segmentos laterais ao grampo, formando o pré-miRNA com cerca de 70 nucleotídios. Este grampo será então transportado ao citoplasma pela proteína Exportina 5, já que existe um rigoroso controle do trânsito de moléculas entre núcleo e citoplasma, regiões celulares apartadas pelo envoltório nuclear. No citoplasma, o pré-miRNA será novamente processado. A enzima *Dicer*, associada às proteínas TRBP (*TAR RNA-binding protein*) e PACT (*protein activator of protein kinase PKR*), irá retirar a alça e parte das sequências da dupla-fita; disto resulta um microRNA de cerca de 20 nucleotídios. Ou seja, um microRNA maduro, em dupla-fita, pronto para ser incorporado no complexo de silenciamento RISC (*RNA-induced silencing complex*). Uma enzima presente neste complexo proteico irá separar as duas fitas que compõem o miRNA, removendo uma delas. O complexo RISC assim carregará apenas a fita complementar ao mRNA-alvo, denominada de fita guia. Esta fita atuará como uma sonda, buscando encontrar moléculas de mRNA que apresentem sequências nucleotídicas complementares a ela, comumente na posição 3'-UTR. Haverá o pareamento de bases da fita guia com aquelas do mRNA-alvo, via pontes de hidrogênio. Neste momento o complexo RISC, juntamente com a proteína Argonauta (AGO), terá acesso a este mRNA, havendo prejuízo na tradução do mesmo em proteína, com posterior degradação. Trata-se do silenciamento gênico pós-transcricional ou *knock-down* gênico.

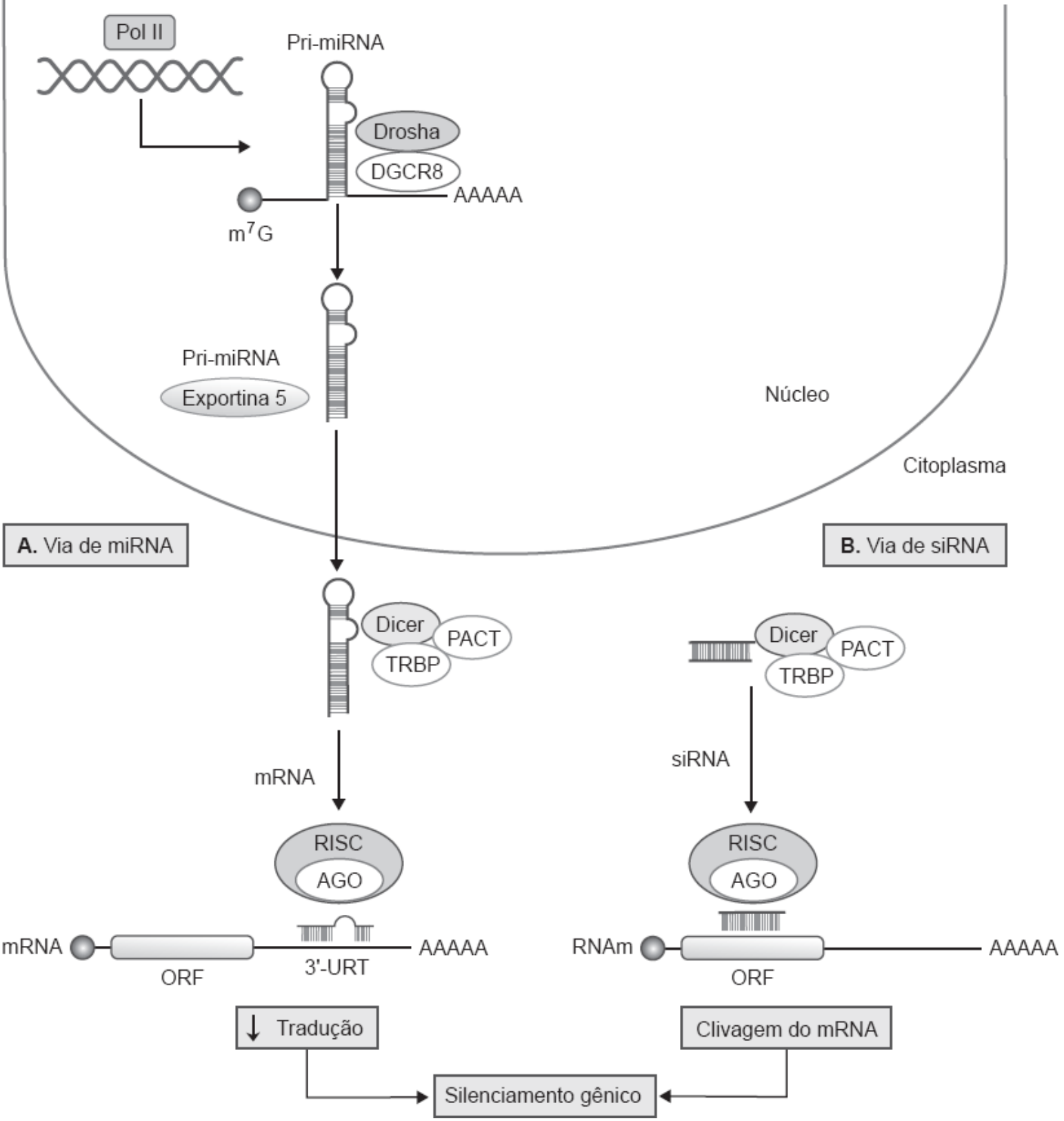
A via relativa aos siRNAs de ocorrência natural guarda várias semelhanças com que foi descrito para os miRNAs. Entre as diferenças, sabe-se que siRNAs não estão codificados no genoma da célula; são internalizados a partir do meio ambiente, a exemplo das infecções virais. São inicialmente longas moléculas de RNA em dupla-fita. Deste modo, sofrem processamento pelas mesmas enzimas Dicer para, após isto,

acoplarem-se ao complexo de silenciamento RISC. SiRNAs comumente ligam-se à região codante do mRNA, denominada de ORF (*open reading frame*). Outra diferença em relação aos miRNAs é que o complexo RISC acoplado a uma das fitas do siRNA é capaz de clivar a molécula de mRNA. A clivagem é feita pela enzima argonauta (AGO), uma endonuclease ligada ao complexo RISC. Desta forma, o efeito final dos siRNAs será também o silenciamento gênico pós-transcricional.

Potencial terapêutico dos RNAs interferentes

Anteriormente foi citada a importância da interferência de RNA no campo científico, permitindo melhor compreender o papel de determinados genes na biologia de processos celulares. Na Figura 67.6, foi apontado ainda que a RNAi é hoje uma estratégia promissora para terapêutica de doenças, questão que será tratada a seguir.

Cabe destacar que se está adentrando um terreno muito recente em termos de biotecnologia, que alguns dizem estar em sua “infância”. Esta colocação está em parte equivocada, na medida em que já existem vários produtos baseados em interferência de RNA em fase de teste clínico em seres humanos. As moléculas aqui tratadas são obtidas por síntese química, e apresentam estrutura semelhante à dos RNAs interferentes endógenos.



■ **Figura 67.7** Biogênese de RNAs interferentes. Esquema ilustrativo das duas principais vias de interferência de RNA (RNAi). A. A via de microRNA é a via biológica natural das células e está representada à esquerda na figura. É iniciada com a transcrição de regiões genômicas que codificam miRNAs, realizada pela enzima RNA polimerase II (Pol II); formam-se grampos de RNA denominados de microRNAs primários (Pri-miRNA). Estes são processados no núcleo da célula pelas enzimas Drosha e DGCR8, originando um RNA interferente precursor de miRNAs ou Pre-miRNA, que será exportado ao citoplasma pela proteína de transporte exportina 5. No citoplasma ocorre uma nova etapa de processamento, agora pela enzima Dicer que faz parte de um complexo ternário juntamente com PACT e TRBP. O microRNA maduro (miRNA) é incorporado ao complexo de silenciamento RISC, já havendo a retirada de uma das fitas para formação da molécula de microRNA em fita simples, com cerca de 20 nucleotídios, a denominada fita guia. Como o nome indica, esta fita irá guiar o complexo RISC até o mRNA-alvo, onde ficará ligada por pontes de hidrogênio. A ligação ocorre na região não

traduzida do mRNA situada após a região codante, 3'-UTR. B. A via dos siRNAs é uma via exógena, ou seja, os RNAs não estão codificados no genoma das células. Ao contrário, adentram o citoplasma celular como parte do material genético de agentes invasores, a exemplo dos vírus. Também são processados pela enzima Dicer acoplada à TRBP e PACT, para serem então incorporadas ao complexo RISC. As sequências-alvo dos siRNAs encontram-se na região codante do mRNA, comumente referida como ORF ou janela aberta de leitura. E o resultado final desta interação é a clivagem da molécula de mRNA. No sentido finalístico, ambas as vias de RNAi – a dos miRNAs e a dos siRNAs – resultam na redução do conteúdo do mRNA-alvo, fenômeno referido como silenciamento gênico ou *knock-down* gênico.

Inicialmente será comentado sobre moléculas que atuam na via de microRNAs, descrita na Figura 67.7 à esquerda. Há basicamente duas formas de atuação nesta via biológica. A primeira é de mais simples compreensão. Moléculas sintéticas semelhantes aos microRNAs irão "imitar" o papel celular dos mesmos, à semelhança do que seria a reposição de um hormônio que está faltando no organismo. As moléculas exógenas ligam-se ao complexo RISC, atuando à semelhança de microRNAs celulares, desta forma restabelecendo o equilíbrio orgânico. Como exemplo tem-se o medicamento MRX34, que contém um análogo sintético de miR-34. Este medicamento entrou em teste clínico no ano de 2013 para tratamento de câncer hepático primário e para controle de metástases ou tumores avançados com envolvimento hepático. Neste exemplo, buscou-se aumentar o conteúdo de um microRNA que estava diminuído, para assim tratar o distúrbio tumoral. No sentido oposto, poderia ser necessário reduzir o conteúdo de determinado microRNA, cujo excesso estivesse causando o distúrbio. Para tanto, utilizam-se os denominados inibidores de microRNAs, *antagomirs*. Trata-se de sequências de nucleotídios complementares àquelas dos microRNAs. Estes oligonucleotídios *antisense* irão se ligar a determinados miRNAs-alvo, assim impedindo que estes exerçam a sua função biológica junto ao complexo RISC. O medicamento que está mais adiantado em termos de testes clínicos, já em fase II, denomina-se Miravirsen®. Este inibidor do microRNA 122 foi desenvolvido para controle do vírus da hepatite C. MiR-122 é sintetizado pelas células hepáticas e, curiosamente, comporta-se como um fator essencialmente importante para que o vírus HCV infecte a célula. O antagomir irá se ligar a miR-122, prevenindo a interação deste microRNA com o RNA do vírus, o que irá interromper a replicação viral.

Agora será comentado a via de siRNAs, situada à direita na Figura 67.7. Por analogia ao que foi visto anteriormente, esta via também pode ser empregada para fins terapêuticos, uma vez que estas moléculas têm capacidade de silenciar RNAs mensageiros celulares. Aqui busca-se "imitar" o processo biológico de RNAi mediado por RNAs curtos em fita dupla, conhecidos como siRNAs sintéticos. Nestas estruturas sintéticas, a fita *antisense* apresenta sequência nucleotídica totalmente complementar à sequência-alvo do mRNA. O uso de siRNAs sintéticos – que agem como silenciadores gênicos – tem se destacado em vários estudos clínicos. Tais testes começaram há cerca de 10 anos, havendo atualmente 30 diferentes moléculas sendo testadas em pacientes. Entre as condições para os quais siRNAs estão sendo empregados citam-se câncer, rejeição a transplantes, amiloidose, alto colesterol LDL, degeneração macular, hipertensão ocular e glaucoma.

Em síntese, produtos à base de RNAi são inovações tecnológicas com forte capacidade de serem absorvidas pela indústria farmacêutica. Esta indústria tem-se mostrado interessada em produtos baseados em biotecnologia molecular e em nanotecnologia, que são pilares fundamentais para a evolução tecnológica da terapia gênica. Grandes esforços têm sido empreendidos, portanto, para superação das lacunas existentes entre os resultados obtidos na bancada dos laboratórios de pesquisa e aqueles advindos dos ensaios clínicos junto aos leitos hospitalares.

BIBLIOGRAFIA

Agostini, M.; Knight R.A. miR-34: from bench to bedside. *Oncotarget*, v. 5, p. 872-881, 2014.

Alabi, C.; Vegas, A.; Anderson, D. Attacking the genome: emerging siRNA nanocarriers from concept to clinic. *Curr Opin Pharmacol.*, v. 12, p. 427-33, 2012.

Amaral, A.C.; Bocca, A.L.; Ribeiro, A.M.; Nunes, J.; Peixoto, D.L.G.; Simioni, A.R. *et al*. Amphotericin B in poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) and dimercaptosuccinic acid (DMSA) nanoparticles against paracoccidioidomycosis. *J Antimicrob Chemother.*, v. 63, p. 526-533, 2009. javascript: void(0)

Andersen, D.C.; Krummen, L. Recombinant protein expression for therapeutic applications. *Curr Opin Biotechnol.,* v. 13, p. 117-123, 2002.

Baneyx, F. Recombinant protein expression in *Escherichia coli. Curr Opin Biotechnol.,* v. 10, p. 411-421, 1999.

Barnes, L.M.; Dickson, A.J. Mammalian cell factories for efficient and stable protein expression. *Curr Opin Biotechnol*., v. 17, p. 381-386, 2006.

Batista, C.M.; Carvalho, C.M.B.; Magalhães, N.S.S. Liposomes and their therapeutic applications: state of art. *Braz J Pharm Sc.*, v. 43, p. 167-179, 2007.

Black, L.L.; Gaynor, J.; Adams, C.; Dhupa, S.; Sams, A.E.; Taylor, R. *et al*. Effect of intraarticular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on clinical signs of chronic osteoarthritis of the elbow joint in dogs. *Vet Ther*. v. 9, p. 192-200, 2008.

Blau, H.M.; Brazelton, T.R.; Weimann, J.M. The evolving concept of a stem cell: entity or function? *Cell*, v. 105, p. 829-841, 2001.

Brehm, W.; Burk, J.; Delling, U.; Gittel, C.; Ribitsch, I. Stem cell-based tissue engineering in veterinary orthopaedics. *Cell Tissue Res.*, v. 347, p. 677-688, 2012.

Brodie, J.C.; Humes, H.D. Stem cell approaches for the treatment of renal failure. *Pharmacol Rev.,* v. 57, p. 299-313, 2005.

Burnett J.C.; Rossi J.J. RNA-based therapeutic: current progress and future prospects. *Chem Biol*., v. 19, p. 60-71, 2012.

Bydlowski, S.P.; Debes, A.A.; Maselli, L. M.F.; Janz, F. L. Características biológicas das células-tronco mesenquimais. Biological characteristics of mesenchymal stem cells. *Rev Bras Hematol Hemoter.*, v. 31, Suppl. 1, p. 25-35, 2009.

Carthew R.W.; Sontheimer E.J. Origins and mechanisms of miRNA and siRNA. *Cell*, v. 136, p. 642-655, 2009.

Cereghino, G.P.L.; Cereghino, J.L.; Ilgen, C.; Cregg, J.M. Production of recombinant proteins in fermenter cultures of the yeast *Pichia pastoris. Curr Opin Biotechnol.,* v. 13, p. 329-332, 2002.

Cereghino, G.P.L.; Cregg, J.M. Applications of yeast in biotechnology: protein production and genetic analysis. *Curr Opin Biotechnol.,* v. 10, p. 422-427, 1999.

Couvreur, P.; Vauthier, C. Nanotechnology: intelligent design to treat complex disease. *Pharm Res.*, v. 23, p. 1417-50, 2006.

Cyranoski, D. Stem cells boom in vet clinics. *Nature*, v. 496, p. 148-149, 2013.

Davidson B.L.; McCray P.B. Current prospects for RNA interference-based therapies. *Nat Rev Genet*., v. 12, p. 329-340, 2011.

Dhiman N.; Dutta, M.; Khuller, G.K. Poly (DL-lactide-co-glycolide) based delivery systems for vaccines and drugs. *Indian J Exp Biol.*, v. 38, p. 746-52, 2000.

Doss, M.X.; Koehler, C.I.; Gissel, C.; Hescheler, J.; Sachinidis, A. Embrionic stem cells: a promising tool for cell replacement therapy. *J Cell Mol Med.,* v. 8, p. 465-473, 2004.

Fire A.; Xu, S.; Montgomery. M.K.; Kostas, S.A.; Driver, S.E.; Mello, C.C. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in Caenorhabditis elegans. *Nature*, v. 391, p. 806-811, 1998.

Fodor, W.L. Tissue engineering and cell based therapies, from the bench to the clinic: the potential to replace, repair and regenerate. *Reprod Biol Endocrinol.*, v. 1, p. 102, 2003.

Fortier, L.A.; Travis, A.J. Stem cells in veterinary medicine. *Stem Cell Res & Ther.*, v. 2, p. 9, 2011.

Fougerolles, A.; Vornlocher, H.P.; Maraganore, J.; Lieberman, J. Interfering with disease: a progress report on siRNA-based therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.*, v. 6, p. 443-453, 2007.

Garzon, R.; Marcucci, G.; Croce, C.M. Targeting microRNAs in cancer: rationale, strategies and challenges. *Nat Rev Drug Discov.*, v. 9, p. 775-789, 2010.

Gellissen, G. Heterologous protein production in methylotrophic yeasts. *Appl Microbiol Biotechnol.,* v. 54, p. 741-750, 2000.

Hacker, D.L.; Jesus, M.; Wurm, F.M. 25 years of recombinant proteins from reactor-grown cells – Where do we go from here? *Biotechnol Adv.*, In press, 2009.

Hassink, R.J.; Rivière, A.B.; Mummery, C.L.; Doevendans, P.A. Transplantation of cells for cardiac repair. *J Am Coll Cardiol.,* v. 41, p. 711-717, 2003.

Henshall D.C. Antagomirs and microRNA in status epilepticus. *Epilepsia*, v. 54, Suppl. 6, p. 17-9, 2013.

Hughes, G.A. Nanostructure-mediated drug delivery. *Nanomedicine: nanotechnol. Biol and Med.,* v. 1, p. 22-30, 2005.

Imordino, M.L.; Dosio, F.; Cattel, L. Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential. *Int J Nanomed.*, v. 1, p. 297-315, 2006.

Junn, E.; Mouradian, M.M. MicroRNAs in neurodegenerative diseases and their therapeutic potential. Pharmacol Ther., v.

133, p. 142-150, 2012.

Kanasty R.; Dorkin, J.R.; Vegas, A.; Anderson, D. Delivery materials for siRNA therapeutics. *Nat Mater.*, v. 12, p. 967-977, 2013.

Kawasaki, E.S.; Player, A. Nanotechnology, nanomedicine, and the development of new, effective therapies for cancer. *Nanomedicine: Nanotechnol Biol and Med.,* v. 1, p. 101-109, 2005.

Kayser, O.; Lemke, A.; Hernández-Trejo, N. The impact of nanobio-technology on the development of new drug delivery systems. *Curr Pharmac Biotechnol.,* v. 6, p. 1-3, 2005.

Kim, D.H.; Rossi, J.J. Strategies for silencing human disease using RNA interference. *Nat Rev Gen.*, v. 8, p. 173-184, 2007.

Kipp, J.E. The role of solid nanoparticles technology in the parenteral delivery of poorly water-soluble drugs. *Int J Pharmac.,* v. 284, p. 109-122, 2004.

Koch, T.G.; Berg, L.C.; Betts, D.H. Concepts for the clinical use of stem cells in equine medicine. *Can Vet J*, v. 49, p. 1009-1017, 2008.

LaVan, D.A.; McGuire, T.; Langer, R. Small-scale systems for *in-vivo* drug delivery. *Nat Biotechnol.,* v. 21, p. 1184-1191, 2003.

Lee, C.T.; Risom, T.; Strauss, W.M. Evolutionary conservation of microRNA regulatory circuits: an examination of microRNA gene complexity and conserved microRNA-target interactions through metazoan phylogeny. *DNA Cell Biol.*, v. 26, p. 209-18, 2007.

Lemischka, I.R. Stem cell biology: a view toward the future. *Ann NY Acad Sci.*, v. 1044, p. 132-138, 2005.

Lemoli, R.M.; Bertolini, F.; Cancedda, R.; DeLuca, M.; DelSanto, A.; Ferrari, G. *et al*. Stem cell plasticity: time for a reappraisal? *Haematologyca,* v. 90, p. 360-381, 2005.

Lewin, B. *Genes IX.* New Jersey: Pearson Education, Inc.; 2008. 892 p.

Marx, C.; Silveira, M.D.; Beyer Nardi, N. Adipose-derived stem cells in veterinary medicine: characterization and therapeutic applications. *Stem Cells Dev.*, v. 24, p. 803-13, 2015.

Meister G.; Tuschl T. Mechanisms of gene silencing by double-stranded RNA *Nature*, v. 431, p. 343-349, 2004.

Memon, I.A.; Sawa, Y.; Miyagawa, S.; Taketani, S.; Matsuda, H. Combined autologus cellular cardiomyoplasty with skeletal and bone marrow cells in canine heart for ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.,* v. 130, p. 646-653, 2005.

Mobasheri, A.; Csaki, C.; Clutterbuck, A.L.; Rahmanzadeh, M.; Shakibaei, M. Mesenchymal stem cells in connective tissue engineering and regenerative medicine: Applications in cartilage repair and osteoarthritis therapy. *Histol Histopathol.*, v. 24, p. 347-366, 2009.

Muller, R.H.; Keck, C.M. Challenges and solutions for the delivery of biotech drugs – a review of drug nanocrystal technology and lipid nanoparticles. *J Biotechnol.,* v. 113, p. 151-170, 2004.

Mundargi, R.C.; Babu, V.R.; Rangaswamy, V.; Patel, P.; Aminabhavi, T.M. Nano/micro technologies for delivering macromolecular therapeutics using poly (D,L-lactide-co-glycolide) and its derivatives. *J Controll Rel.*, v. 125, p. 193-209, 2008.

Ozcan, G.; Ozpolat, B.; Coleman, R.L.; Sood, A.K.; Lopez-Berestein, G. Preclinical and clinical development of siRNA-based therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev.*, v. 87, p. 108-19, 2015.

Pecot, C.V.; Calin, G.A.; Coleman, R.L.; Lopez-Berestein, G.; Sood, A.K. RNA interference in the clinic: challenges and future directions. *Nature Rev Cancer*, v. 11, p. 59-67, 2011.

Pfeifer, A.; Lehmann, H. Pharmacological potential of RNAi – focus on miRNA. *Pharmacol Ther.*, v. 126, p. 217-227, 2010.

Richardson, L.E.; Dudhia, J; Clegg, P.D.; Smith, R. Stem cells in veterinary medicine-attempts at regenerating equine tendon after injury. *Trends Biotechnol.*, v. 25, p. 409-16, 2007.

Ringe, J.; Kaps, C.; Burmester, G.R.; Sittinger, M. Stem cells for regenerative medicine: advances in the engineering of tissues and organs. *Naturwissenschaften,* v. 89, p. 338-351, 2002.

Sashital, D.G.; Doudna, J.A. Structural insights into RNA interference. *Curr Op Struct Biol.*, v. 20, p. 90-97, 2010.

Schmidt, F.R. Recombinant expression systems in the pharmaceutical industry. *Appl Microbiol Biotechnol.,* v. 65, p. 363-372, 2004.

Shams, H. Recent developments in veterinary vaccinology. *Vet J*, v. 170, p. 289-299, 2004.

Smith, R.K. Mesenchymal stem cell therapy for equine tendinopathy. *Disabil Rehabil.*, v. 30, p. 1752-1758, 2008.

Sørensen, H.P.; Mortensen, K.K. Advances genetic strategies for recombinant protein expression in *Escherichia coli. J Biotechnol.,* v. 115, p. 113-128, 2005.

Tiemann, K., Rossi, J.J. RNAi-based therapeutics – current status, challenges and prospects. *EMBO Mol Med.*, v. 1, p. 142-

151, 2009.

Titze-de-Almeida, S.S.; Lustosa, C.F.; Horst, C.H.; Bel, E.D.; Titze-de-Almeida, R. Interferon gamma potentiates the injury caused by MPP(+) on SH-SY5Y cells, which is attenuated by the nitric oxide synthases inhibition. *Neurochem Res.*, v. 39, p. 2452-2464, 2014.

Torchilin, V.P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nat Rev.,* v. 4, p. 145-160, 2005.

Vats, A.; Bielby, R.C.; Tolley, N.S.; Nerem, R.; Polaki, J.M. Stem cells. *Lancet*, v. 366, p. 592-602, 2005.

Whitehead, K.A., Langer, R., Anderson, D.G. Knocking down barriers: advances in siRNA delivery. *Nat Rev Drug Discov.*, v. 8, p. 129-138, 2009.

Winzenburg, G., Schmidt, C., Fuchs, S., Kissel, T. Biodegradable polymers and their potential use in parenteral veterinary drug delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev.*, v. 56, p. 1453-1466, 2004.

Wurm, F.M. Production of recombinant protein therapeutics in cultivated mammalian cells. *Nat Biotechnol.,* v. 22, p. 1393-1398, 2004.

Yin, J.; Li, G.; Ren, X.; Georg Herrler, G. Select what you need: A comparative evaluation of the advantages and limitations of frequently used expression systems for foreign genes. *J Biotechnol.*, v. 127, p. 335-347, 2007.

68

Homeopatia

Nilson Roberti Benites

INTRODUÇÃO E CONCEITO

A ideia de Homeopatia foi referida pela primeira vez por Hipócrates (460-370 a.C.) que utilizou a "Lei dos Semelhantes" em um de seus aforismos:

> "O que produz a estrangúria, cura a estrangúria; o que causa o vômito, cura o vômito; o que dá febre a um homem são, cura um homem que tem febre."

No século 16, durante o Renascimento, Paracelsus referiu, no item IV do Prólogo Terceiro (sobre os modos e as maneiras de curar), *Medicina dos espíritos*:

> "Seus médicos cuidam e curam as enfermidades mediante filtros e infusões que coagulam o espírito de determinadas ervas e raízes, cuja própria substância foi anteriormente responsável pela doença... Os enfermos que padecem dessas doenças podem se curar graças ao espírito dessas ervas, conforme está escrito nos livros desta seita e da qual fizeram parte grande quantidade de médicos famosos como Hipócrates e todos de sua escola."

A Homeopatia teve seu grande marco com Samuel Hahnemann (1755-1843), que sistematizou todos os conhecimentos relativos a esta ciência em um corpo médico lógico e unitário, complementado por uma terapêutica prática e coerente.

Segundo Hahnemann, a Homeopatia (deriva do grego *homoios*, semelhante; e *pathos*, sofrimento) é uma medicina no sentido global, abrangendo conceitos próprios de **saúde**, **doença** e **terapêutica**. Pode ser definida como:

> "A ciência e a arte médica que têm por fim dar ao indivíduo condições físicas e mentais para livremente vir alcançar os seus mais altos desígnios, através de leis e princípios determinados e segundo uma técnica e uma arte próprias."

Em 1790, na tradução da *Matéria médica,* de Cullen*,* Hahnemann introduziu uma nota pessoal (como era seu costume quando fazia traduções) ao medicamento denominado cinchona ou quina (*Cortex piravianis*). A nota referia que a intoxicação pela cinchona causava uma sintomatologia semelhante àquela observada na febre palustre, sendo este medicamento indicado por Cullen para tratamento da mesma. Considera-se que a Homeopatia tenha surgido por esta ocasião, pois foi a partir de então que Hahnemann realizou os primeiros experimentos de intoxicação medicamentosa com quina em si mesmo para observar a sintomatologia por ela provocada em seu organismo.

Inicialmente Hahnemann praticou esta medicina sozinho e, posteriormente, ensinou-a a colegas interessados, escreveu sobre o assunto em revistas e jornais médicos e publicou livros a respeito. Viveu a Homeopatia integralmente, dia a dia, por mais de 40 anos. Durante este período reescreveu-a algumas vezes, mantendo o mesmo princípio fundamental, mas alterando-a ou complementando-a pela observação constante em sua prática médica.

Hahnemann faleceu em 1843 em Paris e, atualmente pode-se encontrar suas obras publicadas em diversos livros: *Exposição da doutrina homeopática ou Organon da arte de curar,* a qual constitui sua obra básica que congrega toda a filosofia homeopática; *Doenças crônicas, sua natureza peculiar e sua cura homeopática* está dividida em duas partes, sendo que a primeira contém toda a filosofia homeopática relativa às doenças crônicas e a segunda parte reúne a descrição das intoxicações experimentais provocadas pelos medicamentos que podem curar estes tipos de doenças; *Matéria médica pura*, atualmente dividida em dois volumes que descrevem as intoxicações medicamentosas dos remédios que não constam da matéria médica contida no livro *Doenças crônicas;* tem-se ainda o livro *Escritos menores*, que contém uma coletânea de artigos publicados que discorrem sobre a filosofia homeopática bem como apresentam observações de casos descritos pelo autor.

PRINCÍPIOS GERAIS

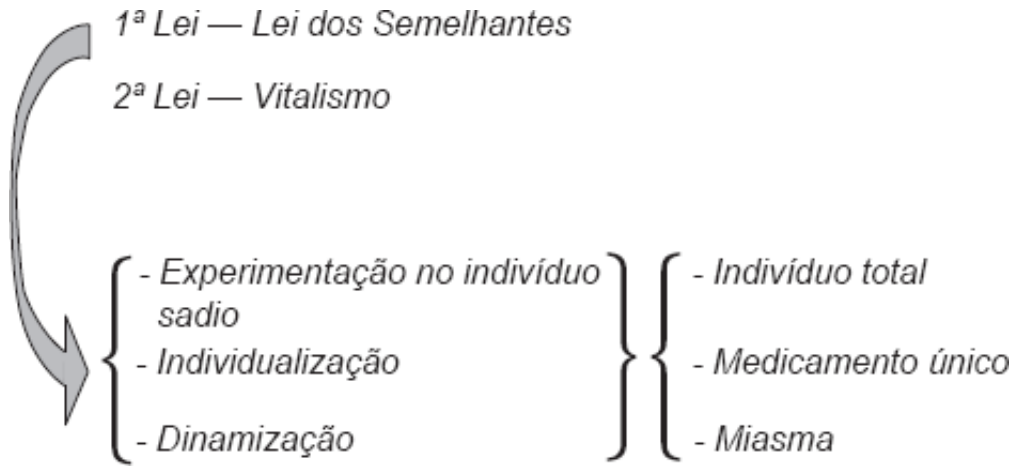
A Homeopatia se sustenta em duas leis básicas (Figura 68.1), como exposto a seguir.

1ª Lei / Lei dos semelhantes

Similia similibus curentur (os semelhantes que se curem pelos semelhantes). Trata-se de uma lei natural observada durante a evolução das moléstias quando, concomitante a elas, se instala um outro processo mórbido semelhante, que interrompe ou cura o processo inicial (ver Figura 68.1).

No parágrafo número 46 do *Organon*, Hahneman fez as seguintes observações:

> "Muitos exemplos poderiam ser tirados de moléstias que foram por obra da natureza curadas homeopaticamente por outras moléstias que apresentaram sintomas semelhantes..."
>
> O intumescimento dos testículos, mesmo de caráter muito agudo, é frequentemente sintoma de varíola, e por causa disso pode se curar, como observou **Klein**, em virtude de sua semelhança, grande inchação com endurecimento do testículo esquerdo resultante de um esmagamento. E outro observador testemunhou a cura por este meio de inchação semelhante de testículo...
>
> O **sarampo** guarda grande semelhança na natureza de sua febre e tosse, com a coqueluche, e por essa razão foi que **Bosquillon** notou, em uma epidemia em que ambas as afecções dominavam, que muitas crianças que já haviam superado o sarampo ficavam livres da coqueluche. Todas elas teriam sido protegidas e imunizadas contra a coqueluche naquela epidemia e nas subsequentes por ação do sarampo, se a coqueluche não fosse uma doença que só em parte se assemelha ao sarampo, isto é, se também tivesse uma erupção cutânea semelhante a esta última. Assim sendo, contudo, o sarampo pôde preservar muitos da coqueluche, e isso só na epidemia então presente...
>
> ...Uma erupção miliar com ardência excessiva, na face, pescoço e braços, que durava havia 6 anos, agravando-se com mudanças de tempo, ao ocorrer o sarampo, assumiu a forma de inchação da superfície da pele; após haver o sarampo completado o seu curso, o exantema foi curado, não mais retornando."



■ **Figura 68.1** Princípios gerais da Homeopatia.

2ª Lei / Vitalismo

Condição que rege e harmoniza o ser vivo, fenômeno imaterial que inexiste na substância morta e que caracteriza a vida. Condição que mantém e harmoniza os fenômenos da vida e é de fácil observação, pois diferencia, em sua essência, as coisas vivas das não vivas (ver Figura 68.1).

Nos parágrafos 9, 10 e 11 do *Organon*, Hahnemann comentou:

> "No estado de saúde, a força vital de natureza espiritual (autocracia), que dinamicamente anima o corpo material (organismo), reina com poder ilimitado e mantém todas as suas partes em admirável atividade harmônica, nas suas sensações e funções, de maneira que o espírito dotado de razão, que reside em nós, pode livremente dispor desse instrumento vivo e são para atender aos mais altos fins de nossa existência.
>
> O organismo material, destituído da força vital, não é capaz de nenhuma sensação; é somente o ser imaterial, animador do organismo material no estado são e no estado mórbido (o princípio vital, a força vital), que lhe dá toda sensação e estimula suas funções vitais.
>
> Quando o homem adoece, essa força vital de natureza espiritual de atividade própria, presente em toda parte no seu organismo (princípio vital), é a única que inicialmente sofre a influência dinâmica hostil à vida, de um agente morbígeno, é somente o princípio vital, perturbado para uma tal anormalidade, que pode fornecer ao organismo as sensações desagradáveis e impedi-lo, dessarte, a atividades irregulares a que chamamos doença; pois essa força invisível por si mesma e apenas reconhecível por seus efeitos no organismo torna conhecida sua perturbação mórbida apenas pela manifestação de doença nas sensações e funções (a parte do organismo acessível aos sentimentos do observador e médico), isto é, por sintomas mórbidos, e não pode torná-lo conhecido de outra maneira."

Desta forma, quando a **força vital** que anima um organismo está equilibrada, o mesmo apresenta as suas funções fisiológicas também equilibradas. Entretanto, quando algum estímulo desequilibra essa força, será o organismo material quem apresentará as disfunções e, consequentemente, manifestará os sinais clínicos oriundos deste desequilíbrio.

A partir da **Lei dos Semelhantes** e do **Vitalismo**, surgiram três princípios essenciais à prática da Homeopatia: **experimentação no indivíduo sadio**, **individualização** e **dinamização** (ver Figura 68.1).

Experimentação no indivíduo sadio

Constitui-se na viga mestra da ciência homeopática. A experimentação no indivíduo sadio determina quais as respostas dos diferentes organismos ao estímulo de um mesmo medicamento. Algumas experimentações foram feitas em animais, porém, devido às características distintas no que tange à fisiologia dos diferentes animais (herbívoros, carnívoros etc.) e também devido à impossibilidade de se obterem sinais clínicos subjetivos (como, por exemplo, os tipos distintos de dor), Hahnemann trabalhou com seres humanos. Não há descrições na literatura de intoxicações dos medicamentos em animais e, portanto, os veterinários que trabalham com Homeopatia devem obrigatoriamente adaptar as matérias médicas existentes (ver Figura 68.1).

Individualização

Uma vez conhecidos os efeitos do medicamento, é necessário conhecer o indivíduo, para que se possa estudar qual remédio deve ser administrado em qual paciente em um determinado momento. O conhecimento do indivíduo se faz pela sua caracterização como um todo único, através de sinais identificadores de sua condição diferenciada dos demais seres semelhantes. Cada indivíduo possui características próprias de sua condição biológica e mental, segundo as condições de um determinado momento de sua vida (ver Figura 68.1).

Dinamização

É o chamado princípio do infinitesimal ou das pequenas doses. Para tratar a força vital, dinâmica, imaterial, faz-se uso do poder medicamentoso também imaterial, dinâmico dos medicamentos. Esse poder imaterial curativo dos medicamentos já antes havia sido intuído por Paracelsus e está de acordo com a física newtoniana, a filosofia de Leibnitz e a física quântica. O processo de dinamização do medicamento homeopático implica outros dois processos, a **diluição** e a **sucussão**. As **diluições** homeopáticas são obtidas por meio de três escalas diferentes. As escalas hahnemanianas são a centesimal (C ou CH) e a cinquenta milesimal (LM). A escala decimal (D, X ou DH) foi introduzida na Homeopatia por Hering. As **sucussões** correspondem às agitações do

medicamento após cada diluição. A **potência** do medicamento é o resultado final de cada etapa do processo de dinamização (ver Figura 68.1).

Hahneman manteve na Homeopatia o princípio médico e filosófico da visão global do indivíduo, princípio hipocrático perdido na história da medicina ocidental e fundamental na cultura oriental, o princípio **único**. A partir deste pensamento derivam os princípios do **indivíduo total** e do **medicamento único**.

Indivíduo total

Um ser indivisível, uma interação e não uma soma de partes. Uma patologia é o reflexo de um todo e nele contida e nunca produto da alteração de uma parte isolada desse organismo (ver Figura 68.1).

Medicamento único

Necessário ao tratamento do indivíduo em um determinado momento. Também é uma consequência da técnica de experimentação dos medicamentos, pois experimentou-se uma substância química de cada vez. Cada um dos medicamentos constitui-se em um todo correspondendo ao todo indivisível do organismo para um determinado momento (ver Figura 68.1).

Em suas duas últimas décadas de vida, Hahnemann fez um estudo completo das doenças em geral e deste estudo nasceu o último princípio básico da Homeopatia, que foi denominado de *miasma* (ver Figura 68.1).

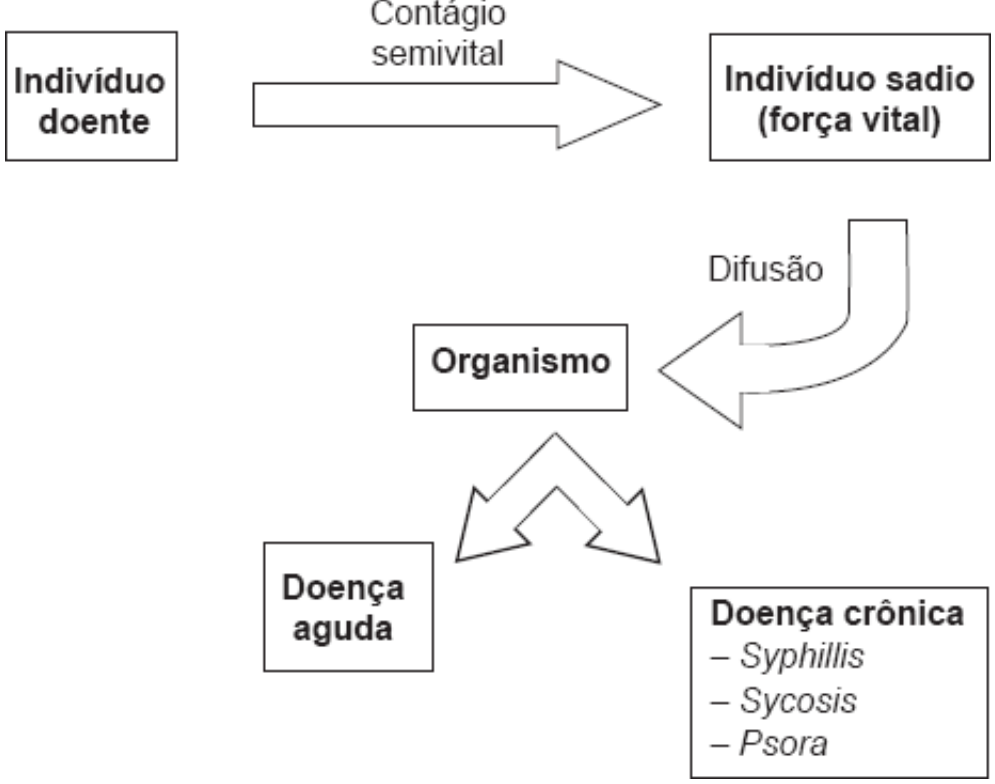
Miasma

Concepção da doença quanto a causa, contágio e terapêutica e que abrange tanto a doença crônica quanto a aguda. As doenças são causadas por "contágios semivitais, miasmas". Uma vez desencadeados seus efeitos, estes miasmas "difundem-se na totalidade do organismo vivo como uma proliferação parasitária" – "sendo o contágio instantâneo", e manifestam-se após um período de incubação (Figura 68.2).

Hahnemann classifica as doenças em agudas e crônicas. Segundo ele, as **doenças agudas** ou matam o indivíduo ou curam-se espontaneamente. Nas doenças crônicas, por sua vez, "o contágio parasitário semivital" persiste, mais ou menos latente, "difundindo as suas ramificações parasíticas em todo o organismo, sem ser afetada pelas condições as mais dietéticas e higiênicas e pela constituição mais robusta", prejudicando as atividades da vida e as reações, arruinando a saúde, ou mudando a forma após os tratamentos realizados, apenas para reaparecer, sempre em formas novas e mais ameaçadoras, até o fim da vida. Consequentemente, o que determina que a doença seja aguda ou crônica, do ponto de vista homeopático, é a sua evolução.

Hahnemann descreveu três "contágios parasitários crônicos": as doenças venéreas, *Sycosis* e *Syphillis,* e a "doença mais terrível, inveterada, velha de séculos", que ele designou por *Psora* (ver Figura 68.2).

A *Sycosis* é a "doença da verruga do figo", que se manifesta normalmente primeiro nos órgãos genitais e, geralmente, mas nem sempre, vem acompanhada de uma espécie de gonorreia pela uretra, por vários dias ou várias semanas. Em casos mais raros, aparece na forma de verrugas secas ou assemelhados, frequentemente macias, esponjosas, sangrando facilmente e com formato de crista de galo ou de couve-flor. Em Medicina Veterinária, dois tipos de doenças com manifestações semelhantes são observados: a papilomatose e o tumor venéreo transmissível (TVT). Na presença deste miasma, o tratamento recomendado por Hahnemann é a utilização de uma única dose por via oral de *Thuja* dinamizada, devendo-se aguardar a ação da mesma por 15, 20, 30, 40 dias e alternar com *Nitric acidum* dinamizado e administrado de maneira semelhante à *Thuja*. Não há necessidade de se realizar nenhuma aplicação externa, exceto nos casos mais inveterados e difíceis.



■ **Figura 68.2** Instalação da doença em indivíduo são.

O segundo miasma crônico, a *Syphillis,* é o miasma da doença propriamente venérea, a doença do cancro (*Syphillis*). Até o presente momento não se observou doença semelhante na Medicina Veterinária. Hahnemann recomendou a utilização de *Mercurius solubilis* dinamizado, por via oral, no tratamento desta doença.

No parágrafo 80 do *Organon*, Hahneman discorreu:

> "Incalculavelmente maior e mais importante que os miasmas crônicos que acabamos de mencionar, há o miasma crônico da psora, que (conquanto aqueles dois revelem sua discrasia interna específica, um pelo cancro venéreo, o outro pelas excrescências em forma de couve-flor) também se revela, após o término da infecção interna de todo o organismo, por uma erupção cutânea peculiar, consistindo, às vezes, apenas de pequenas vesículas acompanhadas de prurido forte e voluptuoso (e de odor característico), o miasma interno crônico monstruoso – a *psora*, a única **causa fundamental** real, produtora de todas as demais numerosas outras, direi mesmo incontáveis, formas de moléstias, que com os nomes de debilidade nervosa, histeria, hipocondria, mania, melancolia, demência, furor, epilepsia e convulsões de toda a sorte, amolecimento dos ossos (raquitismo), escrofulose, escoliose e sifose, cárie, câncer, *fungus haematodes*, neoplasmas, gota, hemorroidas, icterícia, cianose, hidropisia, amenorreia, hemorragia gástrica, nasal, pulmonar, vesicular e uterina; asma e úlcera pulmonar, impotência e esterilidade, enxaqueca, surdez, catarata, amaurose, cálculos nos rins, paralisia, defeitos dos sentidos e dores de milhares de espécies etc., figuram nas obras sistemáticas de patologia como doenças peculiares e independentes."

Quanto ao tratamento da *Psora*, Hahnemann afirma:

> "Passei doze anos investigando a fonte deste número incrivelmente alto de afecções crônicas, verificando e colidindo certas provas desta grande verdade que permaneceu desconhecida de todos os observadores, quer os antigos, quer os contemporâneos, e descobrindo, ao mesmo tempo, os principais remédios (antipsóricos) que combatem este monstro de mil cabeças, esta doença, em todas as suas formas e estágios."

Pode-se entender que diante de um miasma denominado psora o remédio homeopático indicado é um antipsórico. A segunda parte do *Doenças crônicas* de Hahnemann contém a Matéria Médica Pura de 47 remédios denominados antipsóricos (Quadro 68.1). O repertório de Bönninghausen, publicado em 1833 e no qual a introdução é escrita pelo próprio Hahnemann, apresenta seis novos remédios (Quadro 68.1), totalizando 53 antipsóricos catalogados até o presente momento.

Várias outras teorias miasmáticas foram desenvolvidas após a morte de Hahnemann. Dentre elas podem-se citar as teorias de Kent, Allen, Ghatak, Paschero, Ortega e Elizalde. As maneiras de compreensão da evolução

e dinâmica da doença propostas por estes autores diferem daquela ensinada por Hahnemann e, pela complexidade de cada uma delas, seria impossível descrevê-las nesta obra. Esta diversidade de teorias fez surgir diferentes linhas dentro da Homeopatia, mas nenhuma delas é mais prática e objetiva do que aquela que segue a obra hahnemaneana.

QUADRO 68.1 Relação de medicamentos antipsóricos cujas matérias médicas puras estão descritas na segunda parte do livro *Doenças crônicas*, de Hahnemann, e a relação de medicamentos antipsóricos que Bönninghausen acrescentou.

Medicamentos antipsóricos de Hahnemann		
Agaricus	*Conium maculatum*	*Natrum carbonicum*
Alumina	*Cuprum*	*Natrum muriaticum*
Ammonium carbonicum	*Digitalis purpurea*	*Nitric acidum*
Ammonium muriaticum	*Dulcamata*	*Nitrum*
Anacardium orientale	*Euphorbium*	*Petroleum*
Antimonium crudum	*Graphites*	*Phosphoricum acidum*
Arsenicum album	*Guajacum*	*Phosphorus*
Aurum	*Hepar sulphuris*	*Platina*
Baryta carbonica	*Iodium*	*Sarsaparilla*
Borax veneta	*Kali carbonicum*	*Sepia succus*
Calcarea carbonica	*Lycopodium*	*Silicea terra*
Carbo animalis	*Magnesia carbonica*	*Stannum*
Carbo vegetalis	*Magnesia muriatica*	*Sulphur*
Casticum	*Manganum*	*Sulphuricum acidum*
Clematis erecta	*Mezereum*	*Zincum*
Colocynthis	*Muriaticum acidum*	
Medicamentos antipsóricos acrescentados por Bönninghausen		
Belladonna	*Bovista*	*Senega*
Boracicum acidum	*Rhododendron*	*Strontium*

MATÉRIA MÉDICA HOMEOPÁTICA

A prática da Homeopatia requer a necessidade de comparação dos sintomas apresentados pelo doente com aqueles observados nas experimentações medicamentosas, o que possibilita a escolha correta do remédio a ser utilizado em cada caso.

Hahnemann, auxiliado por aproximadamente cinquenta colaboradores (em sua maioria médicos), passou a experimentar ou a "provar" remédios e registrou meticulosamente as suas investigações, na linguagem simples dos provadores e de acordo com um plano definido. Os resultados destas experimentações iniciais encontram-

se registrados na *Matéria médica pura*, distribuída em dois volumes nos idiomas alemão, inglês e português. Os medicamentos aparecem em ordem alfabética e estão relacionados os sintomas por eles provocados quando das experimentações, sendo estas informações precedidas por trechos que tratam da história e preparação de cada medicamento. As últimas experimentações foram publicadas na segunda parte do livro *Doenças crônicas.*

As experimentações de medicamentos também foram coordenadas por outros três médicos: Constantine Hering, que publicou os *Sintomas guias*, uma coleção de 10 volumes, Timothy Allen que publicou a *Enciclopédia de matéria médica pura* constituída de 12 volumes. Benoit Mure editou um *Tratado de patogenesia de medicamentos originários do Brasil*, que foi publicado inicialmente em francês, e atualmente pode-se encontrar uma edição traduzida para o português.

Hering, Allen, Bönninghausen, Jahr e Clarke publicaram algumas *Matérias médicas* que catalogam os principais sintomas produzidos pelos medicamentos considerando-se cada orgão ou parte do corpo. Estas matérias médicas não são completas como as matérias médicas puras, porém podem ser utilizadas na prática homeopática diária.

Outros autores como Allen, Boger, Nash, Boericke, Kent, Lathoud, Vannier, Vijnovsky, Tyler, publicaram matérias médicas que descrevem somente as principais características de cada medicamento. Estes tipos de matérias médicas não devem ser utilizados para verificação da presença de um determinado sintoma, mas sim para se obter, de forma resumida, o perfil de ação de cada medicamento.

Deve-se ressaltar que todas as obras citadas são literaturas médicas humanas, que devem ser adaptadas aos animais, pois conforme mencionado anteriormente, não existe matéria médica experimental realizada em animais.

REPERTÓRIO

Devido à grande quantidade de medicamentos homeopáticos testados e à grande quantidade de sintomas descritos nas matérias médicas puras, é praticamente impossível para o médico-veterinário registrar em sua memória os sinais clínicos associados a cada medicamento de que pode fazer uso. Por esta razão, a partir de 1833 foram editados os primeiros dicionários da matéria médica, chamados de **repertórios de matéria médica homeopática**.

O **repertório homeopático** pode ser considerado como o inverso da matéria médica. Nesta estão relacionados os sintomas provocados por cada medicamento e no repertório, para cada sintoma, estão relacionados todos os medicamentos capazes de causá-los quando das experimentações. Os repertórios são organizados por meio de consulta a uma ou várias matérias médicas, sendo, desta forma, mais ou menos completos.

O primeiro repertório publicado foi o *Sistemático, alfabético repertório de remédios homeopáticos,* de Bönninghausen. Entre os repertórios mais conhecidos estão o *Repertório de Boger, Repertório de Lippe, Repertório de Knerr* (para os sintomas guias de Hering), sendo o *Repertório de Kent* o mais completo e fácil de se consultar.

Atualmente muitos repertórios têm sido publicados, utilizando-se como base o *Repertório de Kent*. Em língua portuguesa tem-se o *Repertório de Ribeiro Filho* e o *de Farias Dias*, e em castelhano o *Repertório de Eizayaga*, mas em idioma inglês existem outros como como *Repertório de Schroyens* e o *Repertório de Zandvoort*. Entretanto, todos estes são ampliações do *Repertório de Kent* que, entretanto, não corrigiram os equívocos que foram colocados por este autor, bem como adicionaram outros que antes não havia. Consequentemente, deve-se sempre consultar as Matérias médicas puras para verificar se o sintoma observado no repertório está realmente presente na intoxicação experimental contida na Matéria médica.

TOMADA DO CASO

A tomada do caso corresponde à abrangência **total** do paciente, o que em outros termos representa o seu conhecimento **individualizado** através de seus **sintomas modificados**, bem como a descoberta do **medicamento mais indicado** e finalmente a prescrição das **condutas médicas**. Talvez a maior dificuldade no

exercício da Homeopatia seja a tomada do caso. Quando este está bem retratado, o trabalho está praticamente finalizado (ver Figura 68.3).

Dados individuais

Tem como objetivo a identificação do paciente e visa informar as eventuais circunstâncias correlacionadas à *sua atual condição vital*.

Deve-se destacar: nome, idade, espécie, raça, sexo, biotipo e origem.

Anamnese

Confissão. Nesta fase o proprietário ou o tratador relatam a evolução da moléstia que envolve o paciente. O médico-veterinário ouve e observa o que há de alterado no paciente. Escreve o que lhe é relatado mantendo-se calado, deixando que lhe indiquem o que tem a dizer, evitando interrompê-los.

Interrogatório inicial. Visa dissipar qualquer dúvida, referente aos sinais clínicos relatados, especialmente em relação a modalização e tempo de instalação e duração dos mesmos.

Antecedentes mórbidos familiares. Conhecimento das potencialidades do terreno do paciente. Permite prever os caminhos patológicos que poderá vir a percorrer.

Antecedentes mórbidos pessoais. Torna possível construir a história patológica do paciente de modo a possibilitar o entendimento de sua evolução pessoal.

Hábitos e condições de vida. Conhecer as condições de instalação e padrão alimentar.

Interrogatório geral. Refere-se à busca do conhecimento sobre as condições atuais de funcionamento de todo o organismo do paciente, em especial, sobre aqueles sinais que não foram relatados no interrogatório inicial. Deve-se dar ênfase a modalizações, tempo de instalação e duração dos sinais.

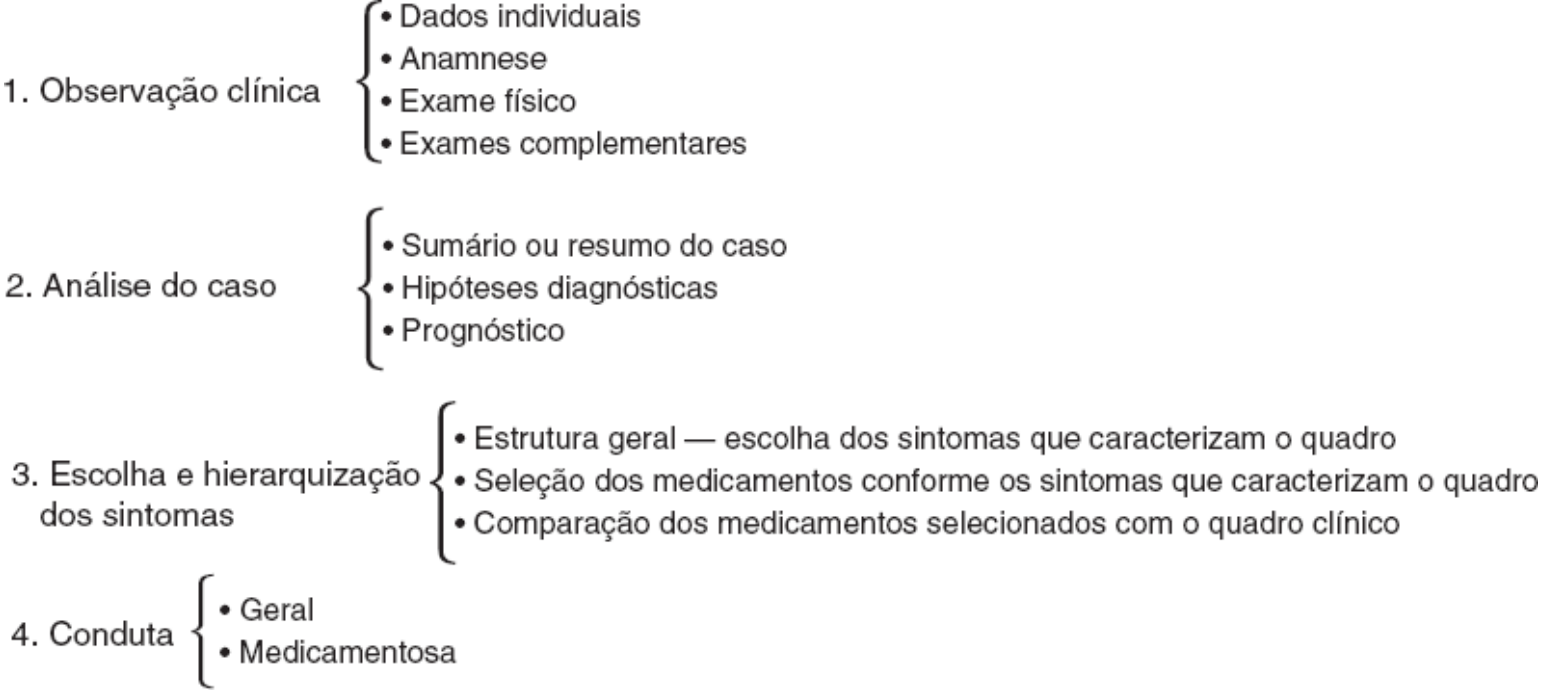
Exame físico

A **observação** é realizada a cada instante da tomada do caso. Para complementar o exame físico deve-se proceder a **palpação**, **percussão**, **auscultação** e **mensuração**, bem como avaliação de todos os sinais vitais (Figura 68.3).

Todos os dados coletados tanto no interrogatório quanto no exame físico devem ser acompanhados da **duração** e **modalização** dos mesmos; isto é, quando se iniciaram e por quanto tempo persistiram ou se persistem ainda, e também como agravam ou melhoram (pelas posições do corpo, horários, periodicidade, condições de tempo, alimentação, lateralidade e localizações anatômicas).

Exames complementares

Têm como objetivo auxiliar na formação de **hipóteses diagnósticas clínicas** e de **prognósticos**.



■ **Figura 68.3** Sequência de condutas em uma consulta homeopática.

As hipóteses diagnósticas podem ser duas: clínica ou homeopática.

As **hipóteses diagnósticas clínicas** permitem um melhor conhecimento do paciente e, portanto, da história natural da moléstia, do prognóstico e das terapêuticas não medicamentosas complementares necessárias ao correto tratamento desse paciente. Por outro lado, a **hipótese diagnóstica homeopática** é fundamental para a eleição dessa terapêutica medicamentosa.

SELEÇÃO DO MEDICAMENTO

No preâmbulo de sua *Matéria médica pura*, Hahnemann afirmou:

> "Muitas pessoas de meu conhecimento,...têm repetidas vezes me solicitado para publicar orientações ainda mais exatas de como esta doutrina pode ser realmente utilizada na prática, e como procedermos... O médico, a fim de realizar uma cura, deve opor a cada agregado de sintomas mórbidos em um caso, um grupo de sintomas medicinais semelhantes, tão completo quanto possa ser reunido em qualquer única droga conhecida..."

Desta forma, conclui-se que é necessário obter um "agregado de sintomas mórbidos" para a escolha do melhor medicamento. Para tanto, segundo Hahnemann, deve-se proceder a uma hierarquização dos sintomas com o objetivo de selecionar os sinais que mais caracterizam a doença.

Atualmente a eleição do medicamento se faz por meio da escolha da **síndrome mínima de valor máximo**, da **repertorização** e da **comparação do quadro com as Matérias médicas** (ver Figura 68.3).

A seleção dos sintomas apresenta o objetivo de configurar o menor número de sintomas que expressa a atual modificação dinâmica global do indivíduo (**síndrome mínima de valor máximo**). Nesta seleção, dentre os sintomas **mais característicos, singulares, incomuns** e **peculiares**, devem ser escolhidos os mais recentes, ou seja, aqueles que traduzam com maior precisão a alteração dinâmica atual (ver Figura 68.3).

A **repertorização** consiste na técnica de utilização do repertório homeopático com o objetivo de fazer uma triagem de medicamentos possíveis para uso em um caso clínico. Para tanto deve-se proceder da seguinte forma:

- Procurar não fazer uso de rubricas que apresentem apenas um ou dois medicamentos
- A síndrome mínima de valor máximo deve ser constituída de acordo com:
  - Diagnóstico homeopático
  - Sintomas de aparecimento mais recentes

- Sintomas mais característicos, estranhos e peculiares
- Sintomas gerais ou locais modalizados
- Sintomas mentais somente quando absolutamente claros, espontâneos ou facilmente observáveis.

Após a repertorização deve-se suspeitar de poucos medicamentos. Nesta fase deve-se consultar a Matéria médica dos medicamentos triados para escolha daquele que mais se assemelhe ao quadro clínico do paciente (ver Figura 68.3).

ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

Os medicamentos homeopáticos podem ser aviados como tinturas, pós, glóbulos ou pequenas pílulas, todos de sacarose ou lactose. A medicação deve ser mantida protegida da luz forte, do calor e dos odores, especialmente cânfora.

Segundo Hahnemann, são vias de administração dos medicamentos a língua, a boca e o estômago; o nariz e os órgãos respiratórios recebem a ação de medicamentos em forma fluida, por meio da olfação. A pele também pode ser utilizada para administração de medicamento, principalmente se for utilizada a fricção.

Constituem regras para a prescrição da medicação homeopática:

- Receitar apenas um medicamento de cada vez para um mesmo paciente em um dado momento
- Aguardar que se complete a ação do medicamento, para prescrever novamente
- Proceder à prescrição com base na **síndrome mínima de valor máximo** e de acordo com o diagnóstico homeopático
- Não interferir nas agravações homeopáticas, a não ser que sejam impeditivas ao paciente e desproporcionadas à gravidade de seu caso
- Iniciar o tratamento com potências médias (18 a 30 centesimais). Como regra geral, potências baixas (6 a 12 centesimais) para os casos mais orgânicos, ou lesionais; potências médias para os casos não muito graves e funcionais, e potências altas (200, 1.000, 10.000 centesimais) para os casos predominantemente mentais
- Não repetir doses na mesma potência. Para repeti-las utiliza-se o método *plus*, que consiste na diluição dos glóbulos ou gotas de medicamento homeopático dinamizado e, cada vez que se administra a nova solução, esta deve sofrer uma nova sucussão, agitando-se a mesma de 6 a 8 vezes
- Nos casos agudos, fazer uso, como regra geral, das potências baixas, regulando a frequência das doses conforme o prognóstico natural da patologia
- No tratamento das fases agudas das doenças mentais, dar preferência ao uso das potências da escala cinquenta milesimal em doses repetidas ou no método *plus*, ou ainda utilizar as altas potências centesimais em doses repetidas no método *plus*
- Cuidar dos possíveis obstáculos à cura, como as condições de higiene geral, a origem e a conservação do medicamento, o horário e a dieta durante a medicação
- Tanto nos casos agudos como nos casos crônicos, prescrever estimulantes e desbloqueadores da energia vital, como indicado por Hahnemann: *Sulphur, Hepar sulphuris, Mercurius*.

Exemplos de casos tratados utilizando-se a Homeopatia

Primeiro caso

Um animal da espécie canina, sem raça definida (SRD), apresentava um quadro de hérnia umbilical desde que fora adotado pelo proprietário sem apresentar, entretanto, qualquer limitação devida à mesma. Ao retornar de um passeio, o animal procurava manter-se afastado de todos os membros da família e mostrava-se muito agressivo, irritável, inquieto, sem apetite; pressionava o abdome contra o chão; ao caminhar aparentava sentir dor pois procurava encurvar-se. No local da hérnia podia-se observar um aumento de volume com dor e aumento de temperatura.

REPERTORIZAÇÃO

Capítulo: abdome.

Rubrica: hérnia.

Sub-rubrica: umbilical.

Medicamentos: *Calcarea carbonica, Lachesis, Nux moschata, Nux vomica, Opium*.

Matéria médica pura da *Nux vomica* (serão citados somente alguns dos resultados das experimentações deste medicamento):ansiedade extraordinária, inclinado a briga por irritação; irritável e deseja ficar só; briguento, chegando a violência; inquietude com pupilas muito dilatadas; o abdome é doloroso ao toque; dor abdominal nos anéis abdominais como se uma hérnia estivesse encarcerada; hérnia encarcerada, precedida por inflamação; hérnia umbilical estrangulada; sensação de fraqueza nos anéis abdominais como se uma hérnia fosse ocorrer; supersensível a estímulos sensoriais – não pode suportar odores fortes e luzes brilhantes; não pode tolerar barulho ou alguém falando – música e canto o afetam; icterícia provocada por cólera violenta; vertigens como se estivesse alcoolizado; fotofobia, na manhã – com obscurecimento da visão; acumula saliva na garganta; aversão a comida e bebida; náuseas após comer; vômito de muco com odor azedo; sem apetite com completa perda de energia; tensão ao redor do estômago; distensão flatulenta do abdome após comer – melhora com repouso e dormindo; região do estômago sensível, nada pode apertar; dor na região do fígado; fasciculação e tremor nos músculos abdominais sob a pele; alterna constipação intestinal e diarreia; catarro gastrintestinal; eliminação de sangue vivo nas fezes, com a sensação de constrição e contração no reto durante a evacuação; sente como se a evacuação fosse incompleta, mesmo com fezes moles; diarreia de cor escura, principalmente de manhã e imediatamente após comer; prolapso do reto devido à constipação intestinal; desejo de urinar frequente; urina é eliminada com dificuldade; tosse violenta de manhã com expectoração de sangue; tosse seca da meia-noite até a manhã; um toque leve da mão imediatamente desenvolve um espasmo.

TRATAMENTO

O animal foi tratado com *Nux vomica* 6 CH *plus*, administrado a cada 10 min durante a primeira hora e depois a cada hora, durante o primeiro dia de tratamento. A mesma medicação e a potência do medicamento foram mantidas por intervalos cada vez maiores (2 em 2 h, 4 em 4 h etc.) à medida que o quadro melhorava. Durante 3 dias consecutivos de tratamento observou-se melhora significativa do quadro clínico até a regressão do mesmo ao estágio inicial.

► Segundo caso

Fêmea da espécie bovina, raça Holandesa preta e branca, com 10 anos de idade. Após a ocorrência de um prolapso uterino, foi inseminada artificialmente por 7 vezes em estros consecutivos. Depois da última inseminação foi diagnosticada gestação, porém o animal repetiu o cio após 3 meses. Outras três inseminações artificiais foram realizadas sem sucesso. O animal foi submetido à superovulação na tentativa de se realizar uma transferência de embriões. A coleta dos mesmos foi realizada no dia programado, não sendo encontrada nenhuma estrutura (embriões e/ou ovócitos), e à palpação retal observou-se grande quantidade de folículos não rompidos e ausência de corpos lúteos. Após a coleta o animal foi novamente inseminado e apresentou prenhez positiva. Abortou com aproximadamente 6 meses de gestação. Após o aborto observou-se útero contraído, espesso, aumentado de volume, com secreção purulenta e odor fétido, caído na cavidade abdominal.

REPERTORIZAÇÃO

Capítulo: genital feminino.

Rubricas (sub-rubrica): inflamação (útero), leucorreia (ofensiva), aborto, deslocamento do útero, prolapso uterino.

Medicamentos: *Calcarea carbonica*, *Nux vomica*, *Sepia, Sulphur*.

Materia médica pura *da Sepia* **(serão citados somente alguns dos resultados das experimentações deste medicamento)**: prolapso de vagina e/ou útero; tendência a abortos; retenção de placenta após aborto; secreção ofensiva e corrosiva; pressão do útero causando pressão na respiração; pressão para baixo como se algo fosse sair, fora associado a dor abdominal.

TRATAMENTO

O animal foi tratado com *Sepia* 6 CH *plus* e 30 dias após com *Sepia* 30 CH dose única. Foi iniciado um novo programa de superovulação, sendo que deste, foram coletadas três estruturas que foram transferidas para vacas receptoras, as quais apresentaram prenhez. A vaca foi novamente inseminada e apresentou prenhez. O parto ocorreu sem problemas. O animal encerrou a lactação com 365 dias e produção de 10.024 kg em controle oficial. Foi inseminada novamente, com prenhez positiva e outro parto normal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os principais aspectos da Homeopatia ensinada por Hahnemann podem ser assim resumidos:

- Estímulo vital contra a doença pela reação vital (curativa) a um medicamento capaz de produzir no indivíduo sadio uma doença (artificial) “semelhante”
- Experimento das substâncias medicamentosas para determinar seus efeitos no organismo
- Experimento de medicamentos somente em indivíduos sadios, para evitar o aparecimento de sintomatologia não produzida pelo medicamento
- Registro cuidadoso das doenças artificiais produzidas por instalações deficientes, alimentação inadequada e hábitos indesejáveis
- Tomada do caso, não somente com o propósito de diagnóstico, como também para a obtenção de sintomas próprios do paciente e suas reações anormais
- Seleção do remédio por cuidadosa comparação entre o complexo sintomático característico do paciente e o do medicamento, até que se descubra aquele que provoca os sintomas mais semelhantes aos da doença em questão
- Administração de um medicamento de cada vez, pois não existe experimentação de associações de medicamentos e, portanto, não se conhecem, destas associações, se há efeitos aditivos, antagônicos etc.

A Homeopatia permite fazer desaparecer a enfermidade atual com o consequente surgimento da enfermidade não curada que a antecedeu, de modo que será a partir dos sintomas selecionados por ocasião dessa segunda enfermidade que se configurará a nova **síndrome mínima de valor máximo** e assim sucessivamente.

BIBLIOGRAFIA

Leitura recomendada

Filosofia homeopática

Hahnemann, S. *Doenças crônicas, sua natureza peculiar e sua cura homeopática*. São Paulo: Grupo de Estudos Homeopáticos de São Paulo “Benoit Mure”; Reimpressão 1999.

Hahnemann, S. *Exposição da doutrina homeopática ou Organon da arte de curar*. São Paulo: Grupo de Estudos Homeopáticos de São Paulo “Benoit Mure”; Reimpressão 1995.

Nogueira, G.W.G; Rimoli, M.F.; Turci, M.B.; Guilherme, S.D.; Mollo, S.; Barnabé, V.D. *Doutrina médica homeopática*. São Paulo: Grupo de Estudos Homeopáticos de São Paulo “Benoit Mure”; 1986.

Tyler, M.L. *Curso de Homeopatia*. São Paulo: Editorial Homeopática Brasileira; 1965.

Matérias médicas

Allen, T.F. *Handbook of materia medica and homeopathics therapeutics*. New Delhi: B. Jain Publishers; Reimpressão 1995.

Allen, T.F. *The encyclopedia of pure materia medica*. New Delhi: B. Jain Publishers; Reimpressão 1995.

Boericke, W. *Homeopathic materia medica and repertory*. New Delhi: B. Jain Publishes; Reimpressão 1995.

Clarke, J.H. *Dictionary of practical materia medica*. New Delhi: B.J. Publishers; Reimpressão 1994.

Hahnemann, S. *Doenças crônicas (matéria médica).* Curitiba: Arins; Reimpressão 2000.

Hahnemann, S. *Materia medica pura*. Curitiba: Arins; Reimpressão 2000.

Hering, C. *Condensed materia medica*. New Delhi: B.J. Publishers; Reimpressão 1994.

Hering, C. *The guiding symptoms of our materia medica*. New Delhi: B.J. Publishers; Reimpressão 1994.

Kent, J.T. *Lectures on materia medica*. New Delhi: B.J. Publishers; Reimpressão 1994.

Vannier, L; Poirier, J. *Tratado de materia medica homeopática*. São Paulo: Organização Andrei; 1987.

Vijnovsky, B. *Tratado de materia medica homeopatica*. Buenos Aires, 1980.

Repertórios

Bönninghausen. *A systematic alphabetic repertory of homeophatics remedies* New Delhi: B.J. Publishers; Reimpressão 1994.

Dias, A.F. *Repertório homeopático essencial*. Edição do Milênio. Rio de Janeiro, 2004.

Kent, J.T. *Repertory of homeophatic materia medica*. New Delhi: B.J. Publishers; Reimpressão 1994.

Ribeiro Filho, A. *Repertorio de Homeopatia*. São Paulo: Oreganon; 2005.

Referências consultadas

Allen, T.F. *The encyclopedia of pure materia medica*. New Delhi: B. Jain Publishers; Reimpressão 1995.

Benites, N.R. A Homeopatia através dos séculos. *Clínica Veterinária*, n. 20, p. 36, 1999.

Benites, N.R. Estudo da força vital estimulada por medicação homeopática através do emprego da matéria médica. *Clínica Veterinária*, n. 29, p. 36-40, 2000.

Benites, N.R. Fundamentos de Homeopatia em animais de produção. In: Spinosa, H.S.; Palermo-Neto, J,; Górniak, S.L. *Medicamentos em animais de produção*. Rio de Janeiro: Roca; 2014. p. 482-498.

Benites, N.R. Matéria médica e a escolha do medicamento homeopático. *Clínica Veterinária*, n. 21, p. 42-3, 1999.

Benites, N.R.; Roberti Neto, A. Caso clínico de fêmea bovina *repeat breeder* e resultado de transferência de embriões e inseminações antes e após tratamento homeopático. In: Jornada Brasileira De Médicos Veterinários Homeopatas, 1, Curitiba, Paraná, 1993. *Resumos*.

Hahnemann, S. *Doenças crônicas (Matéria médica)*. Curitiba: Arins; Reimpressão 2000.

Hahnemann, S. *Doenças crônicas, sua natureza peculiar e sua cura homeopática*. São Paulo: Grupo de Estudos Homeopáticos de São Paulo “Benoit Mure”; Reimpressão 1999.

Hahnemann, S. *Exposição da doutrina homeopática ou Organon da arte de curar*. São Paulo: Grupo de Estudos Homeopáticos de São Paulo “Benoit Mure”; Reimpressão 1995.

Hahnemann, S. *Matéria médica pura*. Curitiba: Arins; Reimpressão 2000.

Hering, C. *The guiding symptoms of our materia medica*. New Delhi: B.J. Publishers; Reimpressão 1994.

Nogueira, G.W.G; Rimoli, M.F.; Turci, M.B.; Guilherme, S.D.; Mollo, S.; Barnabé, V.D. *Doutrina médica homeopática.* São Paulo: Grupo de Estudos Homeopáticos de São Paulo “Benoit Mure”; 1986.

Tyler, M.L. *Curso de Homeopatia*. São Paulo: Editorial Homeopática Brasileira; 1965.